

فروشگاه نشر حیدری
فروش و ارسال کلیه کتابهای پزشکی، دندانپزشکی
پرستاری، ماماای، پیراپزشکی، بهداشت
منابع ارشد، دکتری و دستیاری
خ. انقلاب، روبروی... انشعاب تهران پاساژ فرزانده، مجتمع پ ۳۳۳
۶۴۴۷۸۶۶ - ۶۴۴۷۸۶۷



GUIDELINE & BOOK REVIEW

فارماکولوژی

کاتزونگ - ترور

به انضمام سئوالات پرائترنی، دستیاری، پره تست کاتزونگ - ترور و PHD فارماکولوژی تا شهریور ۱۴۰۱



گردآورنده:
دکتر مراد احمدی

مؤلف برگزیده کتاب سال دانشجویی ۱۳۷۵ با رتبه اول • مؤلف برگزیده کتاب سال جمهوری اسلامی ایران ۱۳۷۷



www.kaci.ir

انتشارات

فرهنگ فردا



سیرشناسه	: احمدی، کامران، گردآورنده
عنوان و نام پدیدآور	: فارماکولوژی کاتزونگ - ترور؛ به انضمام سوالات پرتانرنی، دستیاری، پره تست کاتزونگ - ترور و PHD فارماکولوژی تا شهریور ۱۴۰۱ گردآورنده کامران احمدی.
مشخصات نشر	: تهران: فرهنگ فردا، ۱۴۰۱.
مشخصات ظاهری	: ۱۷۱ ص. ۲۲ × ۲۹ س. م.
فروست	: Guideline & book review Next Level Plus
شابک	: ۲۷۰۰۰۰ ریال: ۷-۲۸۴-۵۲۳-۹۶۴-۹۷۸
وضعیت فهرست نویسی	: فیبا
یادداشت	: کتاب حاضر برگرفته از کتاب "Katzung & Trevor's pharmacology: examination & board review", ۱۲th ed., ۲۰۱۹ اثر برترام جی کاتزونگ، ماریکه کرویدرینگ-هال، آنتونی ج ترور است.
یادداشت	: کتاب حاضر از سری کتب "Guideline & book review" است.
موضوع	: داروشناسی Pharmacology
موضوع	: داروشناسی -- رئوس مطالب Putlines, syllabi, etc
موضوع	: داروشناسی -- آزمون ها و تمرین ها Examinations, questions, etc
شناسه افزوده	: کاتزونگ، برترام جی Katzung, Bertram G. کرویدرینگ-هال، ماریکه Kruidering-Hall, Marieke
شناسه افزوده	: ترور، آنتونی ج J. Trevor.
رده بندی کنگره	: RM۳۰۰
رده بندی دیویی	: ۶۱۵/۱
شماره کتابشناسی ملی	: ۹۰۶۳۴۶۰

Guideline & Book Review

فارماکولوژی

عنوان کتاب:	کایدلاین فارماکولوژی
گردآورنده:	دکتر کامران احمدی
ناشر:	فرهنگ فردا
حروفچینی:	فرهنگ فردا
صفحه آرایی:	مهری آتش رزان
لیتوگرافی:	منصور
چاپ و صحافی:	منصور
نوبت چاپ:	اول - پاییز ۱۴۰۱
تیراژ:	۱۰۰۰ جلد
بهاء:	۲۷۰۰۰۰ تومان
شابک:	۷-۲۸۴-۵۲۳-۹۶۴-۹۷۸

نشانی: خیابان سپهرودی شمالی - بالاتراز چهارراه مطهری - کوچه تهمتن - پلاک ۷ - انتشارات فرهنگ فردا

تلفن: ۸۸۷۵۴۳۱۹ - ۸۸۷۵۹۲۷۷ - ۸۸۵۴۳۶۳۸ - ۸۸۵۳۰۱۲۴

- هرگونه برداشت از مطالب این کتاب منوط به اجازه رسمی از دکتر کامران احمدی می باشد.
- کلیه حقوق مادی و معنوی این کتاب منحصرأ متعلق به دکتر کامران احمدی است؛ لذا هرگونه کپی، تکثیر و استفاده از این کتاب به غیر از فقط یک نفر خریدار علاوه بر پیگرد قانونی، از نظر شرعی نیز با عدم رضایت مؤلف همراه می باشد.

فهرست مطالب

Guideline & Book Review

عوارض	۵۸
قطع داروهای ضد تشنج	۵۹

فصل ۱۱. دارو درمانی پارکینسون

پارکینسونیسم	۶۰
درمان	۶۱
لوودوپا	۶۱
آگونیست‌های دوپامین	۶۱
مهارکننده‌های منوآمینوآکسیداز	۶۲
مهارکننده‌های کاتکول - O - متیل ترانسفراز (COMT)	۶۲
آمانتادین	۶۳
داروهای بلوک‌کننده استیل‌کولین (آنتی‌موسکارینی)	۶۳
درمان سایر اختلالات حرکتی	۶۳
ترمورفیزولوژیک و انسشال (اولیه)	۶۳
بیماری هانتینگتون و سندرم تور	۶۴
دیس‌کینزی ناشی از دارو	۶۴
بیماری ویلسون	۶۴
سندرم باهای بی‌قرار	۶۴

فصل ۱۲. داروهای آنتی‌سایکوتیک و لیتیوم

داروهای آنتی‌سایکوتیک	۶۶
طبقه‌بندی	۶۶
فارماکوکینتیک	۶۷
مکانیسم عمل	۶۷
اثرات	۶۷
کاربردهای بالینی	۶۸
عوارض	۶۸
سمومیت دارویی	۶۹
لیتیوم و سایر داروهای مؤثر در اختلالات دوقطبی	۶۹
لیتیوم	۶۹
سایر داروهای مؤثر در اختلالات دوقطبی	۷۰

فصل ۱۳. داروهای ضد افسردگی

تئوری آمین در خلج	۷۲
طبقه‌بندی و فارماکوکینتیک	۷۲
مکانیسم اثر	۷۳
اثرات فارماکولوژیک	۷۴
کاربردهای بالینی	۷۴
عوارض	۷۵

فصل ۱۴. مسکن‌های اویپوئیدی و آنتاگونیست‌های اویپوئیدی

طبقه‌بندی	۷۸
فارماکوکینتیک	۷۸
مکانیسم عمل	۷۹
اثرات حاد	۸۰
اثرات مزمن	۸۱
کاربردهای بالینی	۸۱
عوارض و سمیت دارویی	۸۱
داروهای آگونیست - آنتاگونیست	۸۲
آنتاگونیست‌های اویپوئیدها	۸۲

فصل ۱۵. دارودرمانی اختلالات انعقادی

داروهای ضد انعقاد	۸۴
هیپارین	۸۴
مهارکننده‌های مستقیم ترومبین	۸۶
مهارکننده‌های مستقیم خوراکی فاکتور Xa	۸۶
وارفارین و سایر کومارین‌ها	۸۶
داروهای ترومبولیتیک	۸۷
داروهای ضد پلاکت	۸۸
داروهای که در اختلالات خونریزی دهنده مورد استفاده قرار می‌گیرند	۸۸

سایر داروهای مورد استفاده در نارسایی احتقانی قلب	۲۸
دیورتیک‌ها	۲۸
آنتاگونیست‌های آنژیوتانسین	۲۸
آگونیست‌های انتخابی β_1	۲۸
بتا‌بلوکرها	۲۸
مهارکننده‌های فسفودی‌استراز	۲۹
وازدیلاتورها	۲۹

فصل ۶. دیورتیک‌ها و سایر داروهای مؤثر بر کلیه

مهارکننده‌های آنزیم کربنیک آنهیدراز	۳۱
دیورتیک‌های قوس هنله	۳۲
دیورتیک‌های تیازیدی	۳۲
دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم	۳۴
دیورتیک‌های اُسموتیک	۳۵
آنتاگونیست‌های SGLT2	۳۵
آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های هورمون آنتی‌دیورتیک (ADH)	۳۵

فصل ۷. هیستامین، سروتونین، داروهای مورد استفاده در چاقی و آلکالوئیدهای ارگوت

هیستامین و آنتاگونیست‌های هیستامین	۳۷
هیستامین	۳۷
رستورهای هیستامین	۳۸
آنتاگونیست‌های رستور H1	۳۸
آنتاگونیست‌های رستور H2	۳۹
سروتونین (5-HT) و آگونیست‌های سروتونین	۴۰
سروتونین (5-HT) و هیدروکسی تربیتامین (5-HT)	۴۰
رستورهای سروتونین	۴۰
کاربردهای بالینی	۴۰
سندرم‌های هیپرترمی	۴۰
آنتاگونیست‌های سروتونین	۴۰
درمان چاقی	۴۱
آلکالوئیدهای ارگوت	۴۲
طبقه‌بندی و اثرات	۴۲
کاربردهای بالینی	۴۲
عوارض جانبی	۴۲

فصل ۸. دارو درمانی آسم و COPD

فیزیوپاتولوژی	۴۴
استراتژی درمان آسم	۴۴
آگونیست‌های β_2 درنژیک	۴۵
متیل‌گزامتین‌ها	۴۶
آنتاگونیست‌های موسکارینی	۴۶
کورتیکواستروئیدها	۴۷
آنتاگونیست‌های لکوترین	۴۷
کرومولین و نندوکرومیل	۴۸
آنتی‌بادی ضد IgE	۴۸
استراتژی درمان COPD	۴۸

فصل ۹. داروهای آرام‌بخش - خواب‌آور

داروهای آرام‌بخش - خواب‌آور	۴۹
فارماکوکینتیک	۴۹
مکانیسم عمل	۵۰
فارماکودینامیک	۵۱
کاربردهای بالینی	۵۱
عوارض و تداخلات دارویی	۵۲
داروهای آرام‌بخش - خواب‌آور آتیپیک	۵۳

فصل ۱۰. داروهای ضد تشنج

فارماکوکینتیک	۵۵
مکانیسم اثر	۵۶
کاربردهای بالینی	۵۷

فصل ۱. داروهای آنتی‌کلیترژیک و احیاءکننده‌های کولین استراز

آنتاگونیست‌های موسکارینی	۱
طبقه‌بندی و مکانیسم عمل	۱
آثار بالینی	۲
کاربردهای بالینی	۲
عوارض و کنتراندیکاسیون‌ها	۳
آنتاگونیست‌های نیکوتینی	۴
بلوک‌کننده‌های گانگلیون	۴
بلوک‌کننده‌های نوروماستولر	۵
احیاءکننده‌های کولین استراز	۵

فصل ۲. آلفا و بتا‌بلوکرها

آلفا بلوکرها	۶
طبقه‌بندی، فارماکوکینتیک و مکانیسم عمل	۶
اثرات	۷
کاربردهای بالینی	۷
عوارض	۷
بتا بلوکرها	۸
طبقه‌بندی	۸
فارماکوکینتیک و مکانیسم عمل	۹
کاربردهای بالینی	۹
عوارض جانبی بتا‌بلوکرها	۹

فصل ۳. داروهای ضد فشارخون

هیپرتانسیون	۱۲
دیورتیک‌ها	۱۳
داروهای فلج‌کننده سمپاتیک (سمپاتوپلژیک)	۱۳
داروهای حساس‌کننده گیرنده‌های فشار (بارورسپتور)	۱۳
ترکیبات فعال در CNS	۱۳
داروهای بلوک‌کننده گانگلیون	۱۴
بلوک‌کننده‌های ترمینال عصبی سمپاتیک پس‌گانگلیونی	۱۴
مهارکننده‌های MAO	۱۴
بلوک‌کننده‌های رستور آدرنژیک	۱۴
وازدیلاتورها	۱۵
هیدرالازین و مینوکسیدیل	۱۵
کلسیم بلوکرها	۱۵
نیتروپروساید، دایازوکساید و فنولدوپام	۱۶
آنتاگونیست‌های آنژیوتانسین و بلوک‌کننده‌های رنین	۱۶
مهارکننده‌های ACE	۱۶
بلوک‌کننده رستور آنژیوتانسین II (ARB)	۱۷
مهارکننده‌های فعالیت رنین	۱۷
درمان قدم به قدم هیپرتانسیون	۱۸
اورژانس‌های هیپرتانسیون	۱۸

فصل ۴. داروهای آنتی‌بیوتیک

انواع آنتی‌بیوتیک	۱۹
روش‌های درمانی	۱۹
نیترات‌ها	۲۰
کلسیم بلوکرها	۲۲
بتا بلوکرها	۲۳
داروهای جدیدتر	۲۳

فصل ۵. درمان نارسایی قلب

نارسایی قلبی	۲۴
گلیکوزیدهای قلبی	۲۵
فارماکوکینتیک و مکانیسم عمل	۲۵
اثرات قلبی	۲۶
کاربردهای بالینی	۲۶
تداخلات	۲۷
سمومیت با دیژیتال	۲۷

- داروهای جایگزین ۱۴۸
- رژیم‌های دارویی ضدسل ۱۴۸
- داروهای مورد استفاده در جذام ۱۴۸
- سولفون‌ها ۱۴۸
- کلوفازیمین ۱۴۸
- داروهای مورد استفاده در عفونت‌های مایکوباکتریایی
- غیرتوبرکلوزی (NMT) ۱۴۹
- مایکوباکتریوم آویوم ۱۴۹
- سایر مایکوباکتریوم‌های غیرتوبرکلوزی ۱۴۹

فصل ۲۷. داروهای ضد ویروس ۱۵۰

- داروهای ضد هریس ۱۵۰
- آسیکلوویر (آسیکلوگانوزین) ۱۵۰
- گان‌سیکلوویر ۱۵۱
- سیدوفوویر ۱۵۲
- فوسکارنت ۱۵۲
- سایر داروهای ضد هریس ۱۵۲
- داروهای ضد آنفلوانزا ۱۵۳
- آماتادین و ریماکتادین ۱۵۳
- اوستامایویر و زانامیویر ۱۵۳

فصل ۲۸. کاربرد بالینی داروهای ضد میکروبی ۱۵۴

- درمان آنتی بیوتیک تجربی ۱۵۴
- اصول درمان آنتی بیوتیکی ۱۵۴
- عوامل مؤثر بر تجویز آنتی بیوتیک ۱۵۵
- مکانیسم‌های حذف آنتی بیوتیک ۱۵۵
- حاملگی و نوزادان ۱۵۶
- ترکیبات چند آنتی بیوتیک ۱۵۶
- تداخلات دارویی مهم ۱۵۶
- پروفیلاکسی آنتی بیوتیکی ۱۵۶

فصل ۲۹. درمان بیمار مسموم ۱۵۸

- توکسیکوکینتیک ۱۵۸
- توکسیکودینامیک ۱۵۸
- علت مرگ در مسمومیت‌ها ۱۵۸
- برخورد با بیمار مسموم ۱۵۹
- شناسایی ماده سمی ۱۵۹
- سندرم‌های توکسیک ناشی از داروها ۱۵۹
- آلودگی زدایی ۱۶۰
- تسریع در حذف داروها ۱۶۰
- آنتی دوت‌ها ۱۶۱

فصل ۳۰. داروهای گوارشی ۱۶۳

- داروهای بیماری اسید - پپتیک ۱۶۳
- داروهای محرک دستگاه گوارش ۱۶۴
- مسهل‌ها (ملین‌ها) ۱۶۵
- داروهای ضد اسهال ۱۶۵
- داروهای ضد استفراغ ۱۶۶
- داروهای مؤثر در سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS) ۱۶۶
- داروهای درمانی بیماری‌های التهابی روده ۱۶۶
- داروهای جایگزین آنزیم پانکراس ۱۶۷
- داروهای مهارکننده تشکیل سنگ صفراوی ۱۶۷
- داروهای مؤثر در درمان خونریزی وارسی ۱۶۷

فصل ۳۱. مکمل‌های غذایی و داروهای گیاهی ۱۶۸

- داروهای گیاهی ۱۶۸
- ائیناسه (Echinacea) ۱۶۸
- افدرا (Ma Huang) ۱۶۸
- سیر (Garlic) ۱۶۸
- جینگو (Ginkgo) ۱۶۹
- جینسنگ (Ginseng) ۱۶۹
- گیاه خارمریم (Milk Thistle) ۱۶۹
- St. John's wort (علف چای) ۱۶۹
- Saw Palmetto ۱۶۹
- مکمل‌های غذایی ۱۷۰
- کوآنزیم Q10 ۱۷۰
- گلوکز آمین ۱۷۰
- ملاتونین ۱۷۰

- دیابت نوع ۱ ۱۲۲
- دیابت نوع ۲ ۱۲۲
- داروهای بالابرنده قند خون ۱۲۲
- گلوکاگون ۱۲۲

فصل ۲۲. آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام و سایر آنتی بیوتیک‌های مؤثر بر غشاء و دیواره سلولی ۱۲۴

- مهار سنتز دیواره سلولی ۱۲۴
- پنی‌سیلین‌ها ۱۲۴
- طبقه‌بندی و مکانیسم عمل ۱۲۴
- کاربردهای بالینی پنی‌سیلین‌ها ۱۲۵
- عوارض پنی‌سیلین‌ها ۱۲۵
- سفالوسپورین‌ها ۱۲۶
- طبقه‌بندی و مکانیسم عمل ۱۲۶
- سفالوسپورین‌های نسل اول ۱۲۶
- سفالوسپورین‌های نسل دوم ۱۲۶
- سفالوسپورین‌های نسل سوم ۱۲۷
- سفالوسپورین‌های نسل چهارم ۱۲۷
- عوارض سفالوسپورین‌ها ۱۲۷
- سایر داروهای بتالاکتام ۱۲۷
- آرتزونا ۱۲۷
- ایمی‌نم، مروینم، ارتاپنم و ذری‌نم ۱۲۸
- مهارکننده‌های بتالاکتاماز ۱۲۸
- سایر داروهای مؤثر بر غشاء یا دیواره سلولی ۱۲۸
- وانکومایسین ۱۲۸
- فسفومایسین ۱۲۹
- باسیتراسین ۱۲۹
- سیکلوسرین ۱۲۹
- داپتومایسین ۱۲۹

فصل ۲۳. تتراسیکلین‌ها، ماکرولیدها، کلیندامایسین، کلرامفنیکل، استرپتوگرامین و اگزازولیدون‌ها ۱۳۱

- مکانیسم عمل ۱۳۱
- تتراسیکلین‌ها ۱۳۲
- ماکرولیدها ۱۳۳
- تلیترومایسین ۱۳۴
- کلیندامایسین ۱۳۴
- استرپتوگرامین‌ها ۱۳۵
- کلرامفنیکل ۱۳۵
- اگزازولیدون‌ها ۱۳۵

فصل ۲۴. آمینوگلیکوزیدها و اسپکتینومایسین ۱۳۷

- روش‌های عملکرد آنتی بیوتیک‌ها ۱۳۷
- مکانیسم عمل و مقاومت دارویی ۱۳۷
- فارماکوکینتیک ۱۳۸
- کاربردهای بالینی ۱۳۸
- عوارض ۱۳۸

فصل ۲۵. سولفونامیدها، تری متوپریم و فلوروکینولون‌ها ۱۴۰

- داروهای ضد فولات ۱۴۰
- طبقه‌بندی و فارماکوکینتیک ۱۴۰
- مکانیسم عمل ۱۴۱
- مقاومت دارویی ۱۴۱
- کاربردهای بالینی ۱۴۱
- عوارض جانبی و تداخلات دارویی ۱۴۲
- فلوروکینولون‌ها ۱۴۲
- طبقه‌بندی و فارماکوکینتیک ۱۴۲
- مکانیسم عمل و مقاومت دارویی ۱۴۳
- کاربردهای بالینی ۱۴۳
- عوارض و تداخلات دارویی ۱۴۳

فصل ۲۶. داروهای ضد مایکوباکتریال ۱۴۵

- داروهای ضد سل ۱۴۵
- ایزونیاژید ۱۴۵
- ریفامپین ۱۴۶
- اتامپوتول ۱۴۷
- پیرازینامید ۱۴۷
- استرپتومایسین ۱۴۷

فصل ۱۶. دارودرمانی دیس لیپیدمی ۹۰

- اهمیت ۹۰
- روش‌های درمانی ۹۰
- مهارکننده‌های HMG - CoA ردوکتاز ۹۰
- رزین‌ها ۹۲
- ازیتمیب (Ezetimibe) ۹۲
- نیاسین (اسید نیکوتینیک) ۹۲
- مشتقات اسید فبیریک ۹۳
- درمان‌های ترکیبی ۹۴
- داروهایی که فقط برای هیپرکلسترومی فامیلیال هموزیگوت مصرف می‌شوند ۹۴

فصل ۱۷. داروهای NSAID، استامینوفن و دارودرمانی آرتریت روماتوئید و نقرس ۹۵

- آسپیرین و NSAIDهای غیرانتخابی ۹۵
- عوارض ۹۶
- استامینوفن ۹۷
- داروهای ضد روماتوئید تعدیل‌کننده بیماری (DMARDs) ۹۸
- داروهای مورد استفاده در نقرس ۹۹
- داروهای ضد التهابی ۹۹
- داروهای اوریکوزوریک ۱۰۰
- مهارکننده‌های گزانتین اکسیداز ۱۰۰
- اوریکاز ۱۰۱

فصل ۱۸. تیروئید و داروهای ضد تیروئید ۱۰۲

- هورمون‌های تیروئیدی ۱۰۲
- داروهای ضد تیروئیدی ۱۰۳

فصل ۱۹. آدرنوکورتیکواستروئیدها و آنتاگونیست‌های آدرنوکورتیکال ۱۰۵

- کورتیکواستروئیدها ۱۰۵
- گلوکوکورتیکوئیدها ۱۰۵
- مینرالوکورتیکوئیدها ۱۰۷
- آنتاگونیست‌های کورتیکواستروئیدها ۱۰۷

فصل ۲۰. هورمون‌های غدد جنسی و مهارکننده‌های آن ۱۰۹

- هورمون‌های تخمدانی ۱۰۹
- استروژن‌ها ۱۰۹
- پروژستین‌ها ۱۱۰
- داروهای ضد حاملگی هورمونی ۱۱۱
- آنتی استروژن‌ها و آنتی پروژسترون‌ها ۱۱۱
- تعدیل‌کننده‌های انتخابی گیرنده استروژن (SERMs) ۱۱۱
- آنتاگونیست‌های خالص رسیپتور استروژن ۱۱۲
- مهارکننده‌های سنتز ۱۱۲
- آنتاگونیست‌ها و آتالوک‌های GnRH ۱۱۲
- آنتی پروژستین‌ها ۱۱۲
- آندروژن‌ها ۱۱۳
- آنتی آندروژن‌ها ۱۱۳
- مهارکننده‌های رسیپتور آندروژن ۱۱۴
- آنتاگونیست‌ها و آتالوک‌های GnRH ۱۱۴
- مهارکننده‌های ۵ α - ردوکتاز ۱۱۴
- مهارکننده‌های تولید استروئید ۱۱۴
- ضد بارداری‌های خوراکی ترکیبی ۱۱۵

فصل ۲۱. هورمون‌های پانکراس و داروهای ضد دیابت و کلوتاکون ۱۱۶

- هورمون‌های پانکراس و دیابت ۱۱۶
- انسولین ۱۱۶
- داروهای غیرانسولینی ضد دیابت ۱۱۸
- محرک‌های ترشح انسولین ۱۱۸
- بی‌کوانیدها ۱۱۹
- تیازولیدین دیون‌ها ۱۲۰
- اگزناپتید ۱۲۰
- سیتاگلیپتین ۱۲۱
- مهارکننده‌های آلفا گلوکوزیداز ۱۲۱
- آتالوک‌های آملین ۱۲۱
- مهارکننده‌های SGLT2 ۱۲۲
- درمان دیابت ۱۲۲

داروهای آنتی کلینرژیک و احیاءکننده‌های کولین استراز

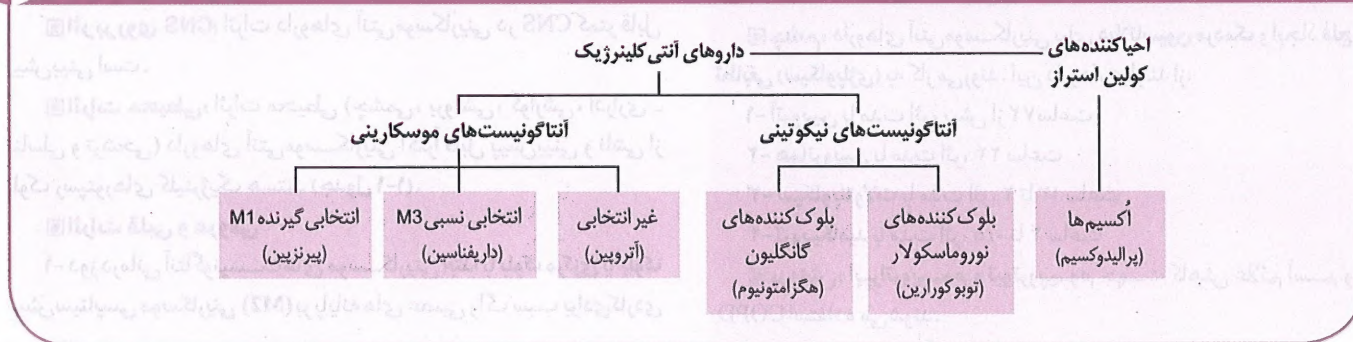
آنالیز آماری سؤالات فصل ۱

❖ درصد سؤالات فصل ۱ در ۲۰ سال اخیر: ۳/۶۹٪

❖ مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

۱- اثرات و کاربردهای بالینی داروهای آنتاگونیست موسکارینی، ۲- عوارض جانبی آنتی کلینرژیک‌ها، ۳- آنتی دوت مسمومیت با ارگانوفسفرها

Preview



نحوه انتخاب داروهای آنتی موسکارینی

- ۱- برای کاربردهای چشم‌پزشکی باید به فعالیت موضعی و طول مدت اثر داروهای آنتی موسکارینی توجه نمود.
- ۲- برای درمان پارکینسونیسم باید از داروهایی استفاده شود که قادر به عبور از سد چربی باشند.
- ۳- داروهایی برای اثرات ضدترشحاتی یا ضداسپاسم در دستگاه گوارش، مثانه یا برونش به کار برده می‌شوند که از سد خونی - مغزی عبور نکرده و فعالیت CNS آنها حداقل باشد.
- **آتروپین:** آتروپین نسبتاً در چربی محلول بوده و به راحتی از سدهای غشایی عبور می‌کند. این دارو به خوبی در CNS، چشم و سایر ارگان‌ها انتشار می‌یابد.
- **مکانیسم عمل:** آتروپین آنتاگونیست غیرانتخابی موسکارینی بوده که به صورت آگونیست معکوس عمل می‌کند.
- **متابولیسم دارو:** بخشی از آتروپین توسط کبد دفع شده و بخشی دیگر بدون تغییر در ادرار دفع می‌شود.
- **نیمه عمر و طول مدت اثر:** نیمه عمر آتروپین تقریباً ۲ ساعت بوده و طول مدت اثر آن، ۴ تا ۸ ساعت (بجز در چشم با طول اثر بیشتر از ۷۲ ساعت) است.

آنتاگونیست‌های موسکارینی



طبقه بندی و مکانیسم عمل

- **طبقه بندی:** آنتاگونیست‌های موسکارینی را براساس انتخابی بودن برای رسپتور M یا فقدان این خاصیت تقسیم بندی می‌کنند.
- **آنتاگونیست‌های انتخابی رسپتور M1:** در این گروه پیرنزیپین و تلنزیپین قرار دارند.
- **آنتاگونیست‌های انتخابی (نسبی) M3:** داریفناسین در این دسته قرار دارد.
- **آنتاگونیست‌های غیرانتخابی:** آتروپین سردسته آنتاگونیست‌های غیرانتخابی موسکارینی است.
- **مکانیسم عمل:** آنتاگونیست‌های موسکارینی به صورت آنتاگونیست فارماکولوژیک رقابتی (قابل غلبه) عمل نموده و اثرات آنها را می‌توان به وسیله غلظت‌های بالای آگونیست‌های موسکارینی خنثی نمود. مکانیسم عمل آتروپین، آگونیست معکوس است.

جدول ۱-۱. اثرات بالینی داروهای بلوک کننده موسکارینی

ارگان	اثر	مکانیسم
□ CNS	سدیشن، اثر ضد بیماری حرکت، اثرات ضد پارکینسونیسم، فراموشی و دلیریوم	بلوک ساب تایپ های مختلف رسپتورهای موسکارینی
□ چشم	سیکلوپلژی و میدریاز	بلوک رسپتور M3
□ برونش	اتساع برونش (برونکودیلاتور) به ویژه اگر برونش منقبض باشد	بلوک رسپتور M3
□ دستگاه GI	شل شدن، کاهش پریستالتیسم و کاهش بزاق	بلوک رسپتورهای M1 و M3
□ دستگاه ادراری - تناسلی	شل شدن دیواره مثانه، احتباس ادرار	بلوک رسپتور M3 و احتمالاً M1
□ قلب	ابتدا برادی کاردی به ویژه با دوز پائین و سپس تاکی کاردی	تاکی کاردی به علت بلوک رسپتور M2 در SA node
□ عروق خونی	واژودیلاتاسیون ناشی از بلوک موسکارینی رخ نمی دهد، مگر در حضور یک آگونیست موسکارینی	بلوک رسپتور M3 در آندوتلیوم عروق
□ غدد	کاهش شدید بزاق، کاهش متوسط اشک و عرق و کاهش کمتر ترشحات معده	بلوک رسپتورهای M1 و M3
□ عضلات اسکلتی	هیچ	

توجه! بنزوتروپین تزریقی برای درمان دیستونی حاد ناشی از داروهای آنتی سایکوتیک نسل اول به کار می رود.

□ چشم: داروهای آنتی موسکارینی برای دیلاتاسیون مردمک و ایجاد فلج تطابقی (سیکلوپلژی) به کار می روند. این داروها، عبارتند از:

۱- آتروپین با مدت اثر، بیش از ۷۲ ساعت

۲- همتروپین با مدت اثر، ۲۴ ساعت

۳- سیکلوپنتولات با مدت اثر، ۲ تا ۱۲ ساعت

۴- تروپیکامید با مدت اثر، ۰/۵ تا ۴ ساعت

□ برونش: اپیراتروپیوم و تیوتروپیوم جهت کاهش علائم آسم و COPD استفاده می شوند.

● **آتروپین تزریقی:** آتروپین تزریقی برای کاهش ترشحات برونش در طی بی هوشی عمومی به کار می رود.

● **اپیراتروپیوم:** اپیراتروپیوم، برای کاهش تنگی برونش ها در آسم و بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) به صورت استنشاقی به کار می رود. این دارو هرچند به اندازه بتا آگونیست ها مؤثر نیست ولیکن کمتر موجب تاکی کاردی و آریتمی در بیماران حساس می شود.

● **تیوتروپیوم:** تیوتروپیوم یک آنالوگ با مدت اثر طولانی تر است.

● **آکلیدینیوم و امکلیدینیوم:** داروهای آنتی موسکارینی طولانی اثر جدیدی بوده که در ترکیب با β_2 آگونیست های طولانی اثر برای درمان استنشاقی COPD به کار برده می شوند.

□ **دستگاه گوارش:** آنتی موسکارین ها در کاهش درد کرامپی و اسهال گذرا به کار می روند ولی داروهای مثل دیفنوکسیلات و لوپرامید مؤثرتر هستند.

● **آتروپین، مت اسکوپولامین و پروپانتلین:** برای بیماری اسید پپتیک در گذشته استفاده می شد ولیکن در حال حاضر به علت اثربخشی کمتر (نسبت به H2 بلوکرها و داروهای PPI) و عوارض جانبی بیشتر و شدیدتر، منسوخ شده اند.

● **پیرنزیپن:** بلوک کننده موسکارینی انتخابی برای M1 بوده که در زخم پپتیک مؤثر است.

□ **دستگاه ادراری - تناسلی**

● **آکسی بوتینین و تولترودین:** این داروها برای کاهش Urgency ادراری در سیستمیت خفیف و جهت کاهش اسپاسم پس از جراحی های اُرولوژیک استفاده می شود.

آثار بالینی

□ **اثر بروری CNS:** اثرات داروهای آنتی موسکارینی در CNS کمتر قابل پیش بینی است.

□ **اثرات محیطی:** اثرات محیطی (چشمی، برونشی، گوارشی، ادراری - تناسلی و ترشحاتی) داروهای آنتی موسکارینی اکثراً قابل پیش بینی و ناشی از بلوک رسپتورهای کلینترژیک هستند (جدول ۱-۱).

اثرات قلبی و عروقی

۱- دوز درمانی آنتاگونیست های موسکارینی ابتدا با بلوک مرکزی یا بلوک پیش سیناپسی موسکارینی (M2) بر پایانه های عصبی واگ سبب برادی کاردی می شوند.

۲- این داروها سپس در اثر بلوک پس سیناپسی موسکارینی (M2) در گره سینوسی و دهلیزی - بطنی موجب تاکی کاردی و کاهش هدایت دهلیزی بطنی می شوند.

مثال اثراتروپین بر ضربان قلب چگونه است؟

(برائتونی شهرپور ۹۵ - قطب ۵ کشوری [دانشگاه شیراز])

الف) در دوز پائین برادی کاردی و در دوزهای بالا تاکی کاردی ایجاد می کند.

ب) تاکی کاردی ایجاد می کند.

ج) در دوز پائین تاکی کاردی و در دوز بالاتر برادی کاردی ایجاد می کند.

د) برادی کاردی ایجاد می کند.

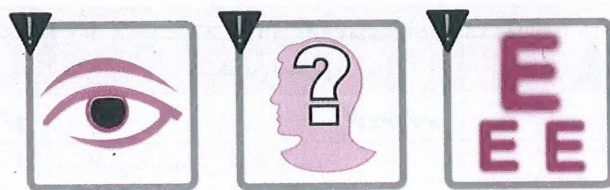
الف ب ج د

کاربردهای بالینی

□ سیستم عصبی مرکزی (CNS)

● **اسکوپولامین:** اسکوپولامین درمان استاندارد و یکی از بهترین داروها جهت کاهش علائم بیماری حرکت است (شکل ۱-۱).

● **بنزوتروپین، تری هگزی فنیلیدیل و بی پریدین:** این داروها به راحتی از CNS عبور کرده و در درمان پارکینسون به کار می روند (۱۰۰٪ امتحانی). هرچند این داروها به اندازه لوودوپا مؤثر نیستند، اما به عنوان داروی کمکی یا وقتی بیمار به لوودوپا پاسخ نمی دهد، مفید هستند.



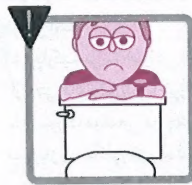
میدریاز

کنفوزیون

تاری دید



احتباس ادراری



یبوست

شکل ۱-۲. عوارض شایع آنتی کلینرژیک ها

■ عوارض قابل پیش بینی

● **گرم مثل تپانچه (Hot as a pistol):** تب آتروپینی که با هیپرترمی همراه است، به دلیل بلوک غدد عرق تنظیم کننده حرارت رخ می دهد. این عارضه، خطرناک ترین داروهای آنتی موسکارینی است. تب آتروپینی در کودکان کشنده است.

● **خشک مثل استخوان (Dry as a bone):** مسمومیت با آتروپین، موجب وضعیتی می شود که به نام «خشک مثل استخوان» تعریف می گردد چرا که تعریق، ترشح بزاق و اشک بسیار کاهش می یابد.

● **تاکی کاردی:** تاکی کاردی متوسط شایع بوده در حالی که تاکی کاردی شدید یا آریتمی در Overdose این داروها رخ می دهند.

● **عوارض در افراد مسن:** در افراد مسن، عوارض چشمی (گلوکوم حاد زاویه بسته) و مثانه (احتباس ادرار به ویژه در افراد مبتلا به BPH)، ممکن است رخ دهند.

● **یبوست و تاری دید:** یبوست و تاری دید از عوارض شایع در تمام سنین هستند.

■ سایر عوارض

● **اثرات CNS:** خواب آلودگی، فراموشی، دلیریوم، توهمات و تشنج، از عوارض احتمالی هستند. افراد سالخورده به ویژه به عوارض آنتی موسکارینی حساس هستند.

● **توجه!** داروهای دیگر با اثرات آنتی موسکارینی مانند ضداسفردگی های سه حلقه ای می توانند در افراد مسن موجب توهم و دلیریوم شوند.

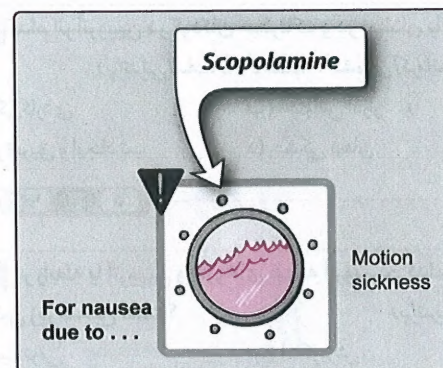
● **اثرات قلبی - عروقی:** هدایت داخل بطنی ممکن است بلوک گردد. این اثر، به دلیل بلوک موسکارینی نبوده و درمان آن مشکل است.

● **عوارض پوستی:** دیلاتاسیون عروق پوستی بازوها، سر، گردن، تنه، در مقادیر سمی دارو دیده می شود. فلاشینگ آتروپینی (قرمز مثل لبو)، در Overdose این داروها رخ می دهد.

■ **درمان سمیت دارویی:** درمان مسمومیت با آنتاگونیست های موسکارینی معمولاً علامتی است.

۱- در تاکی کاردی شدید ممکن است تجویز دوز کم فیزوستیگمین لازم باشد.

۲- درمان هیپرترمی شامل استفاده از پتوهای خنک کننده یا خنک کننده های تبخیری است.



شکل ۱-۱. اسکوپولامین درمان Motion sickness (بیماری حرکت) به کار می رود.

● **تولترودین، داری فناسین، سولیفناسین، فسوترودین و پروپیورین:** این داروها به طور نسبی برای رسپتور M3 انتخابی بوده و جهت درمان بی اختیاری استرسی ادراری تجویز می گردند.

■ **درمان مسمومیت با مهارکننده های کولین استراز:** تجویز آتروپین به صورت وریدی در دوزهای بالا، علائم موسکارینی ناشی از مسمومیت با مهارکننده های استیل کولین استراز (AChE) را کاهش می دهد.

● **توجه!** پرایدوکسیم جهت احیاء استیل کولین استراز استفاده می شود.

■ مثال داروهای آنتی موسکارینی کدام اثرات را بر روی چشم دارند؟

(پراترنی میان دوره - خرداد ۹۸)

(ب) کاهش خارش - میدریاز

(الف) سیکلوپلژی - میوز

(د) سیکلوپلژی - میدریاز

(ج) بی تأثیر بر تطابق - میوز

(الف) ب ج د

■ **مثال** کدامیک از داروهای زیر در درمان بی اختیاری استرسی تجویز می گردد؟ (پراترنی شهریور ۹۴ - قطب ۶ کشوری [دانشگاه زنجان])

(ب) تولترودین

(الف) ایپراتروپیوم

(د) دی سیکلومین

(ج) بتانکول

(الف) ب ج د

■ **مثال** از بین بلوک کننده های کلینرژیک زیر کدامیک را به مبتلایان به بیماری پارکینسون توصیه می کنید؟ (پراترنی - اسفند ۱۴۰۰)

(ب) ایپراتروپیوم

(الف) آتروپین

(د) کلونیدین

(ج) بنزوتروپین

(الف) ب ج د

عوارض و کنتراندیکاسیون ها

■ **عوارض داروهای آنتی موسکارینی:** عوارض آتروپین به این صورت

تعریف می شوند (شکل ۱-۲):

۱- خشک مثل استخوان (Dry as a bone)

۲- گرم مثل تپانچه (Hot as a pistol)

۳- قرمز مثل لبو (Red as a beet)

۴- دیوانه (Mad as a hatter)

مثال کدام اثر آتروپین در کودکان خطرناک و در نوزادان بالقوه کشنده است؟ (پرانترنی اسفند ۹۵ - قطب ۳ کشوری [کرامشاه و همدان])

- (الف) تاکی کاردی (ب) احتباس ادرار
(ج) مهار تعریق و ایجاد تب (د) خشکی دهان

(الف) ب ج د

مثال در رابطه با آتروپین و داروهای شبه آتروپین کدامیک از اثرات و عوارض جانبی زیر صحیح است؟ (پرانترنی - اسفند ۹۹)

- (الف) هیپوترمی (ب) اشکریزش
(ج) آزیتاسیون (د) احتباس ادرار

(الف) ب ج د

مثال مصرف بیش از حد آتروپین موجب کدامیک از عوارض زیر می شود؟ (دستیاری - اردیبهشت ۱۴۰۱)

- (الف) کرامپ عضلات صاف دستگاه گوارش
(ب) میوز مردمک ها
(ج) برونکواسپاسم
(د) افزایش تعداد ضربان قلب

(الف) ب ج د

آنتاگونیست های نیکوتینی

آنتاگونیست های رسپتورهای نیکوتینی به داروهای بلوک کننده گانگلیون و داروهای بلوک کننده نوروماسکولر، تقسیم می شوند.



بلوک کننده های گانگلیون

انواع: هگزامتونیوم، تری متافان، مکامیلین در این دسته قرار دارند.
مکانیسم عمل: بلوک کننده های رسپتورهای نیکوتینی گانگلیونیک به صورت آنتاگونیست های فارماکولوژیک رقابتی عمل می کنند.
اثرات: داروهای بلوک کننده گانگلیون می توانند موجب میدریاز متوسط و سیکلوپلژی، کاهش حرکت دستگاه گوارش و یبوست، کاهش انقباض ممانه، اختلال در نعوظ و انزال، تاکی کاردی متوسط، کاهش قدرت انقباضی قلب و برون ده قلبی، کاهش تون شریانی و وریدی، کاهش وابسته به دوز فشارخون، هیپوتانسیون ارتواستاتیک و کاهش در ترشحات غدد بزاقی، اشک، عرق و ترشحات دستگاه گوارش شوند.

کاربرد بالینی: بلوک کننده های گانگلیون به ندرت در بالین به کار می روند. داروهای بلوک کننده گانگلیون زیر در ترک سیگار به کار برده می شوند:

- ۱- چسب های پوستی نیکوتین
۲- آدامس های نیکوتینی
۳- وارنیکلین
۴- میکامیلین

عوارض جانبی

- ۱- یکی از عوارض اصلی و مهم آن هیپوتانسیون وضعیتی است.
۲- خشکی دهان، تاری دید، یبوست و اختلال شدید عملکرد جنسی از سایر عوارض بلوک کننده های گانگلیونی است.



جدول ۱-۲. کاربرد داروهای آنتی کلینرژیک و احیاء کننده های کولین استراز

گروه	کاربرد بالینی
<ul style="list-style-type: none"> آنتی موسکارینی غیرانتخابی (آنتاگونیست فارماکولوژیک تمام رسپتورهای M) آتروپین بنزوتروپین دی سیکلومین، گلیکوپیرولات هماتروپین، سیکلوپنتولات و تروپیکامید اکسی بوتینین اسکوپولامین Trospium 	<ul style="list-style-type: none"> میدریاتیک - سیکلوپلژی آنتی دوت مسمومیت با مهارکننده های کولین استراز آنتی پارکینسون (خوراکی و تزریقی) ناراحتی های گوارشی (خوراکی و تزریقی) به صورت موضعی در چشم جهت ایجاد میدریاز و سیکلوپلژی استفاده می گردد. به صورت خوراکی و ترانس درمال جهت Urgency ادراری و بی اختیاری ادراری جهت بیماری حرکت (Motion Sickness) به صورت ترانس درمان به کار می رود. Urgency ادراری (خوراکی)
<ul style="list-style-type: none"> آنتی موسکارینی انتخابی تولترودین، دارای فناسمین، فسوتودین و سولیفاسین پیرزپین، تلنزپین 	<ul style="list-style-type: none"> این داروها که به طور نسبی برای رسپتور M3 انتخابی هستند، جهت درمان ارجنسی ادراری و بی اختیاری ادراری استفاده می گردند. برای رسپتور M1 انتخابی بوده و برای زخم پپتیک به کار برده می شوند (در آمریکا در دسترس نیستند)
<ul style="list-style-type: none"> داروهای آنتی موسکارینی مورد استفاده برای برونکودیلاتاسیون اکلیدنیوم، ایپراتروپیوم، تیوترپیوم، امکلیدینیوم 	<ul style="list-style-type: none"> به صورت استنشاقی و برای برونکودیلاتاسیون در آسم و COPD
<ul style="list-style-type: none"> بلوک کننده گانگلیونی آنتی نیکوتینی تری متافان مکامیلین 	<ul style="list-style-type: none"> فقط به صورت وریدی به کار برده می شود، کوتاه اثر بوده و در گذشته در اورژانس های فشارخون استفاده می شد. ترک سیگار (خوراکی)
<ul style="list-style-type: none"> احیاء کننده های استیل کولین استراز پیرالیدوکسیم 	<ul style="list-style-type: none"> آنتی دوت مسمومیت با حشره کش های ارگانوفسفات (۱۰۰٪ امتحانی)

کنترااندیکاسیون ها

- ۱- مصرف این داروها در شیرخواران به علت احتمال هیپرترمی، باید با احتیاط باشد.
- ۲- این داروها، در مبتلایان به گلوکوم زاویه بسته و مبتلایان به هیپرپلازی خوش خیم پروستات (BPH)، کنترااندیکاسیون نسبی دارند.

مثال بیمار کودکی ۴ ساله است که مقداری شربت بلادونا (داروی آنتی موسکارینی) را سهواً خورده است و با علائم مسمومیت به بیمارستان آورده شده است. کدامیک از علائم زیر نشان دهنده مسمومیت با داروی فوق است؟ (پرانترنی شهریور ۹۶ - قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])

- (الف) برافروختگی و خشکی دهان (ب) هیپوتانسیون و برادیکاردی
(ج) تنگی نفس و سیانوز (د) دل پیچه و اسهال

(الف) ب ج د

- کاهش شدید بزاق، کاهش متوسط اشک و عرق و کاهش کمتر ترشحات معده
- شل شدن دستگاه گوارش و کاهش پریستالیزم
- سدیشن و اثرات ضد پارکینسون
- ۲- آتروپین در ابتدا با دوز پائین، با بلوک پیش سیناپسی (رِسپتور M2) سبب برادی کاری می‌شود و سپس در اثر بلوک پس سیناپسی (رِسپتور M2) موجب تاکی کاردی و کاهش هدایت دهلیزی - بطنی می‌شود.
- ۳- کاربردهای مهم داروهای آنتی موسکارینی عبارتند از:
 - اسکوپولامین: بیماری حرکت
 - بنزتروپین، تری هگزنی فنیدیل و بی پریدین: بیماری پارکینسون
 - بنزتروپین تزریقی: دیستونی حاد ناشی از داروهای آنتی سایکوتیک نسل اول
 - ایپراتروپیوم و تیوتروپیوم: به عنوان برونکودیلاتور در COPD و آسم
 - آکلیدینیوم و اُمکلیدینیوم: COPD
 - اُکسی بوتینین و تولترودین: کاهش Urgency ادراری
 - تولترودین، داری فناسین، سولیفناسین، فسوتروپین و پروپیورین: بی اختیاری استرسی ادراری
 - مسمومیت با ارگانوفسفرها: آتروپین
- ۴- مهمترین عوارض داروهای آنتی موسکارینی، عبارتند از:
 - الف) هیپرترمی (خطرناک‌ترین عارضه)
 - ب) خشکی به علت کاهش تعریق، ترشح بزاق و اشک
 - ج) تاکی کاردی
 - د) بی‌هوشی و تاری دید
- ۵- خطرناک‌ترین عارضه داروهای آنتی موسکارینی، هیپرترمی بوده که به ویژه در کودکان ممکن است کشنده باشد. علت هیپرترمی ناشی از این داروها، بلوک غدد عرق تنظیم‌کننده درجه حرارت است.
- ۶- مصرف داروهای آنتی موسکارینی در موارد زیر کنترااندیکاسیون نسبی دارد:
 - الف) گلوکوم زاویه بسته
 - ب) هیپرپلازی خوش خیم پروستات (BPH)
- ۷- در تاکی کاردی شدید ناشی از مسمومیت با داروهای آنتی موسکارینی، می‌توان از فیزوستیگمین به عنوان آنتی دوت استفاده کرد.
- ۸- بیشترین اثر آتروپین و داروهای آنتی موسکارینی بر روی ترشحات بزاقی است.
- ۹- داروهای بلوک‌کننده گانگلیون که در ترک سیگار به کار برده می‌شوند، عبارتند از:
 - الف) چسب‌های پوستی نیکوتینی
 - ب) آدامس‌های نیکوتینی
 - ج) وارنیکلین
 - د) میکامیلامین
- ۱۰- عارضه اصلی و مهم بلوک‌کننده‌های گانگلیون، هیپوتانسیون وضعیتی است.
- ۱۱- پرایدوکسیم در درمان مسمومیت ناشی از حشره‌های کش‌های اُرگانوفسفره و پاراتیون به کار برده می‌شود.

مثال یک مرد ۳۰ ساله با چندین داروی مؤثر بر سیستم اتونوم به مدت ۴ هفته تحت درمان بوده است، او هم اکنون علائم شدیدی از مسمومیت دارویی را دارد. کدامیک از علائم زیر منحصراً مربوط به Overdose داروی مهارکننده گانگلیونی است؟

- الف) تاری دید
ب) خشکی دهان و بی‌هوشی
ج) گشادی مردمک چشم
د) کاهش فشار خون وضعیتی

الف) ب) ج) د)



بلوک‌کننده‌های نوروما سکولر

انواع: توبوکوارین در این گروه قرار دارد.
کاربرد بالینی: این داروها جهت ایجاد شل‌شدگی عضلات اسکلتی در اعمال جراحی و در ونتیلاسیون مکانیکی مفید هستند.

احیاءکننده‌های کولین استراز

انواع: پیرالیدوکسیم داروی اصلی این گروه است.
مکانیسم عمل: این داروها آنتاگونیست‌های شیمیایی مهارکننده‌های اُرگانوفسفات کولین استراز (AChE) هستند. پرایدوکسیم تمایل زیادی به اتم فسفر در حشره‌کش‌های اُرگانوفسفات دارد.

کاربرد بالینی: پرایدوکسیم برای درمان مسمومیت ناشی از حشره‌کش‌هایی مثل پاراتیون به کار می‌رود. پرایدوکسیم برای مسمومیت مهارکننده‌های استیل کولین استراز کاربامات توصیه نمی‌شود.

مثال کدامیک از داروهای زیر تمایل بالایی برای اتصال به اتم فسفر موجود در سم اُرگانوفسفره پاراتیون دارد و جهت درمان مسمومیت با آن مورد استفاده قرار می‌گیرد؟

- الف) آتروپین
ب) پرایدوکسیم
ج) نئوستیگمین
د) ان استیل سیستئین

الف) ب) ج) د)

PLUS

Next Level

یادم باشد که

GUIDELINE & BOOK REVIEW

۱- داروهای آنتی موسکارینی (مثل آتروپین) موجب اثرات زیر می‌شوند:

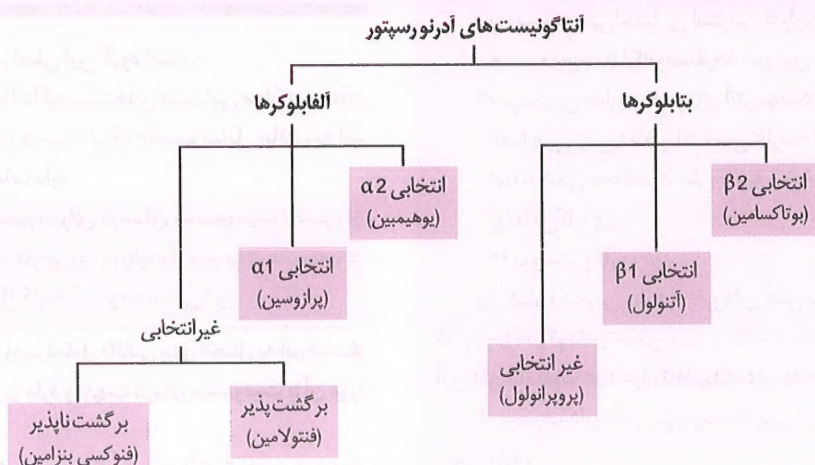
- سیکلوپلژی و میدریاز
- اتساع برونش
- شل شدن مثانه و اختباس ادرار
- ابتدا برادی کاردی به ویژه با دوز پائین و سپس تاکی کاردی
- واژودیلاتاسیون عروقی

❖ درصد سؤالات فصل ۲ در ۲۰ سال اخیر: ۳/۲۸٪

❖ مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

۱- کاربردهای بالینی آلفا و بتا بلوکرها، ۲- عوارض جانبی آلفا و بتا بلوکرها، ۳- داروهایی که در درمان گلوکوم به کار می‌روند.

Preview



❑ **فارماکوکینتیک:** داروهای آلفا بلوکر هم به صورت خوراکی و هم تزریقی فعال هستند (فتنولامین به ندرت به صورت خوراکی تجویز می‌شود).

۱- **فنوکسی بنزامین:** نیمه عمر فنوکسی بنزامین، کوتاه بوده ولی مدت آن طولانی و حدود ۴۸ ساعت است.

۲- **فتنولامین:** فتنولامین، مدت اثر ۲ تا ۴ ساعت در مصرف خوراکی و ۲۰ تا ۴۰ دقیقه در مصرف تزریقی دارند.

۳- **پرازوسین:** مدت اثر پرازوسین و سایر α1 بلوکرها، ۸ تا ۲۴ ساعت است.

❑ مکانیسم عمل

● **فنوکسی بنزامین:** فنوکسی بنزامین به صورت کووالانسی به رسپتور آلفا متصل شده و بلوک غیرقابل بازگشت (غلبه ناپذیر) ایجاد می‌کند.

● **سایر آلفا بلوکرها:** سایر آلفا بلوکرها، آنتاگونیست رقابتی بوده و اثرات آنها با افزایش غلظت آگونیست رسپتورها قابل غلبه است.

! **توجه** در فئوکروموسیتوم، فنوکسی بنزامین داروی انتخابی بوده چرا که غلبه ناپذیر بوده و ترشح حجم زیادی از کاتکول آمین‌ها بر آن غلبه نمی‌کند.

آلفا بلوکرها

طبقه بندی، فارماکوکینتیک و مکانیسم عمل

❑ **طبقه بندی:** طبقه بندی این داروها براساس اختصاصی بودن برای رسپتور α1 یا α2 و یا براساس مدت اثر و برگشت پذیری، صورت می‌گیرد.

● غیرانتخابی

۱- **برگشت ناپذیر و طولانی اثر:** فنوکسی بنزامین، یک آلفا بلوکر برگشت ناپذیر و طولانی اثر است. این دارو، برای α1 اندکی انتخابی است.

۲- **برگشت پذیر و کوتاه اثر:** فتنولامین جزء این گروه است.

● **انتخابی برای α1:** پرازوسین، بلوک کننده برگشت پذیر انتخابی α1 است. دوکسازوسین، ترازوسین و تامسولیسون داروهای مشابه هستند.

● **انتخابی برای α2:** یوهیمبین و راتولسین (Rauwolscine) بلوک کننده رقابتی انتخابی برای α2 هستند.

اثرات



□ **بلوک‌کننده‌های غیرانتخابی آلفا:** مهم‌ترین اثر آلفابلوکرهاى غیرانتخابی بر سیستم قلبی-عروقی بوده که عبارت است از: کاهش تون عضلات عروقی همراه با کاهش هر دو فشار شریانی و وریدی

✱ **نکته:** آلفابلوکرهاى غیرانتخابی به علت اُفت فشار متوسط شریانی موجب تاکی‌کاردی با واسطه بارورسپتورها می‌شوند.

□ **بلوک‌کننده‌های انتخابی آلفا:** از آنجایی که پروزاسین (و آنالوگ‌های آن) رسپتورهای α₂ مرتبط با پایانه‌های عصبی سمپاتیک قلبی را بلوک نمی‌کنند، تاکی‌کاردی رفلکسی آنها هنگام اُفت فشارخون بسیار کمتر از بلوک‌های غیرانتخابی است. این داروها همچنین اثرات شل‌کنندگی بر روی عضلات صاف پروستات دارند.

□ **پدیده Epinephrine reversal:** تجویز اپی‌نفرین در کسی که تحت درمان با آلفابلوکرها است، موجب تحریک‌گیرنده‌های β₂ می‌شود (زیرا گیرنده‌های آلفا قبلاً مسدود شده‌اند)، لذا به جای افزایش فشارخون، اُفت فشارخون رخ می‌دهد. به این پدیده Epinephrine reversal گفته می‌شود.

❗ **توجه:** در صورت اُفت فشارخون متعاقب دریافت کلرپرومازین عضلانی یا کلوزاپین با دوز بالا، باید برای بالا بردن فشارخون از نوراپی‌نفرین یا متارامینول استفاده کرد، زیرا تجویز اپی‌نفرین در چنین بیماری (به علت پدیده Epinephrine reversal) سبب اُفت بیشتر فشارخون و بدتر شدن وضعیت می‌شود.

□ **مثال:** کدامیک از داروهای زیر می‌تواند اثر افزایش‌دهندگی فشارخون اپی‌نفرین را معکوس کند؟

(PHD فارماکولوژی)

(الف) پروپرانولول	(ب) آتروپین
(ج) فنیل‌افرین	(د) پرازوسین

(الف) ب ج د

کاربردهای بالینی



□ **بلوک‌کننده‌های غیرانتخابی آلفا**

● **کنترل فنوکروموسیتوم قبل از جراحی:** مهم‌ترین کاربرد آلفابلوکرهاى غیرانتخابی، کنترل فنوکروموسیتوم قبل از جراحی است (مانع از هیپرتانسیون شدید قبل از استرس جراحی می‌شوند).

۱- فنوکسی‌بنزامین، در مرحله قبل از جراحی استفاده به کار برده می‌شود.

۲- گاه در طی جراحی فنوکروموسیتوم از فنتولامین استفاده می‌شود.

● **تومورهای کارسینوئید:** فنوکسی‌بنزامین، به علت اثر بلوک‌کنندگی سروتونین گاهی در تومورهای کارسینوئید به کار برده می‌شود.

● **ماستوسیتوز:** فنوکسی‌بنزامین به علت اثر بلوک‌گیرنده H₁ در ماستوسیتوز تجویز می‌شود.

● **پیشگیری از آسیب بافتی در مناطق ایسکمیک:** تزریق موضعی نوراپی‌نفرین که یک آلفا آگونیست قوی است، ممکن است موجب ایسکمی و نکروز بافتی شدید گردد. با تزریق فنتولامین در مناطق ایسکمیک، می‌توان از آسیب بافتی پیشگیری نمود.

● **هیپرتانسیون شدید ناشی از سوء مصرف مواد:** گاهی مصرف بیش از حد داروهایی مثل آمفتامین، کوکائین یا فنیل پروپانول آمین موجب

هیپرتانسیون شدیدی می‌شود. این موارد معمولاً به آلفابلوکرها به خوبی پاسخ می‌دهند.

● **هیپرتانسیون ریباند ناشی از قطع ناگهانی کلونیدین:** قطع ناگهانی کلونیدین ممکن است موجب هیپرتانسیون ریباند شود که این پدیده با فنتولامین قابل درمان است.

● **پدیده رینود:** گاهی پدیده رینود به درمان با آلفا بلوکرها (فنوکسی‌بنزامین) پاسخ می‌دهد ولیکن اثربخشی آن مشخص نیست.

● **نا توانی جنسی:** تزریق مستقیم فنتولامین یا یوهیمبین در مردان با اختلال نعوظ استفاده می‌شود. ولی مهارکننده‌های فسفودی‌استراز برای این منظور بیشتر به کار برده می‌شود.

□ **بلوک‌کننده‌های انتخابی آلفا**

● **هیپرتانسیون:** پرازوسین، دوکسازوسین و ترازوسین در هیپرتانسیون به کار برده می‌شود.

● **هیپرپلازی خوش خیم پروستات:** بلوک‌کننده‌های انتخابی فوق و همچنین تامسولوسین و سیلودوسین برای درمان Hesitency ادراری و احتباس ادرار در هیپرپلازی خوش خیم پروستات (BPH)، تجویز می‌گردند.

□ **مثال:** کدام داروی زیر برای کنترل فنوکروموسیتوم قبل از عمل جراحی مناسب است؟

(پراترنی - شهرپور ۸۳)

(الف) فنوکسی‌بنزامین	(ب) پرازوسین
(ج) یوهیمبین	(د) کلونیدین

(الف) ب ج د

□ **مثال:** بهترین درمان جهت احتباس ادرار در بیمار ۵۲ ساله که از فشارخون بالا و هیپرپلازی خوش خیم پروستات رنج می‌برد، کدام است؟

(پراترنی میان دوره - آبان ۱۴۰۰)

(الف) آتنولول	(ب) پرازوسین
(ج) تیمولول	(د) آلبوتول

(الف) ب ج د

عوارض



□ **اُفت وضعیتی فشارخون:** عارضه اصلی آلفابلوکرها، اُفت وضعیتی فشارخون است. نخستین دوز دارو باید به مقدار کم و دقیقاً قبل از خواب تجویز شود، زیرا ممکن است هیپوتانسیون ارتواستاتیک شدید ایجاد شود.

□ **تاکی‌کاردی رفلکسی:** عارضه اصلی آلفابلوکرها غیرانتخابی، تاکی‌کاردی رفلکسی است. تاکی‌کاردی با داروهای بلوک‌کننده انتخابی α₁ کمتر ایجاد شده و خفیف‌تر است. در افراد مبتلا به بیماری عروق کرونر، ممکن است تاکی‌کاردی موجب آنژین شود.

□ **اثرات واژودیلاتوری:** فنتولامین اثرات واژودیلاتوری، بدون دخالت رسپتور آلفا نیز دارد.

□ **عوارض گوارشی:** تجویز خوراکی آلفابلوکرها، موجب تهوع و استفراغ می‌گردد.

جدول ۲-۱. خواص بتابلوکرها

دارو	انتخابی بودن	فعالیت آگونیستی نسبی	اثر بی حسی موضعی	حلالیت در چربی	نیمه عمر خونی
اسبوتولول	$\beta 1$	دارد	دارد	اندک	۳-۴ ساعت
اتنولول	$\beta 1$	ندارد	ندارد	اندک	۶-۹ ساعت
اسمولول	$\beta 1$	ندارد	ندارد	اندک	۱۰ دقیقه (فقط وریدی)
کارودیلول ^(۱)	هیچ کدام	ندارد	ندارد	متوسط	۷-۱۰ ساعت
لابتالول ^(۱)	هیچ کدام	دارد، فقط $\beta 2$	دارد	اندک	۵ ساعت
متوپرولول	$\beta 1$	ندارد	دارد	متوسط	۳-۴ ساعت
نادولول	هیچ کدام	ندارد	ندارد	اندک	۱۲-۲۴ ساعت
نیبولول ^(۲)	$\beta 1$ ، در دوز پایین	ندارد	ندارد	اندک	۱۱-۲۰ ساعت
پیندولول	هیچ کدام	دارد	دارد	متوسط	۳-۴ ساعت
پرورپرانولول	هیچ کدام	ندارد	دارد	زیاد	۳/۵-۶ ساعت
تیمولول	هیچ کدام	ندارد	ندارد	متوسط	۴-۵ ساعت

(۱) همچنین موجب بلوک رسپتور $\alpha 1$ می شود.

(۲) موجب وازودیلاتاسیون از طریق آزادسازی اکسید نیتریک از اندوتلیوم عروقی می شود.

۴- نیبولول: نیبولول علاوه بر بلوک انتخابی وابسته به دوز $\beta 1$ ، موجب وازودیلاتاسیون وابسته به اکسید نیتریک هم می شود.

● **بتابلوکهای غیرانتخابی:** پرورپرانولول، نادولول، تیمولول و بتاکسولول مهارکننده های غیرانتخابی β هستند.

۱- پرورپرانولول: در آنژین صدری، آریتمی ها (درمان و پیشگیری)، هیپرتانسیون، تیروتوکسیکوز، ترمور، ترس از صحنه و میگرن به کار برده می شود.
۲- تیمولول و بتاکسولول، اثر بی حس کننده موضعی بر روی قرنیه ندارند؛ لذا در گلوکوم به کار برده می شود.

۳- مکانیسم عمل نادولول مثل پرورپرانولول بوده ولی مدت اثر طولانی تر (تا ۲۴ ساعت) و اثرات کمتری بر CNS دارد.

● **بلوک کننده α و β :** لابتالول و کارودیلول گیرنده های α و β را بلوک می کنند. این داروها دارای دو ایزومر هستند که یکی بلوک کننده α و دیگری بلوک کننده غیرانتخابی β است.

۱- لابتالول: لابتالول در درمان هیپرتانسیون و اورژانس های فشارخون (وریدی) به کار برده می شود.

۲- کارودیلول: کارودیلول موجب کاهش مورتالیتی در مبتلایان به CHF می شود.

❗ **توجه:** بتابلوکهایی که نام آنها با حروف انگلیسی (a) تا (m) آغاز می شود (بجز حرف [c])، انتخابی برای $\beta 1$ هستند.

☐ **فعالیت آگونیست نسبی:** فعالیت آگونیستی نسبی (فعالیت سمپاتومیمتیک ذاتی) در درمان آسم مفید بوده زیرا این داروها مثل پیندولول و اسبوتولول، کمتر موجب برونکواسپاسم می شوند.

✳ **نکته:** پیندولول از تمام داروهای این گروه در آسم Safe تر است.

❗ **توجه:** آنتاگونیست های کامل مثل پرورپرانولول موجب برونکواسپاسم می شوند.

☐ **اثر بی حسی کننده موضعی:** این اثر (فعالیت تثبیت کننده غشایی) از معایب بتابلوکها در چشم بوده زیرا رفلکس های محافظت کننده را کم کرده و ریسک زخم قرنیه را افزایش می دهند. تیمولول و بتاکسولول اثر بی حسی کننده موضعی بر روی قرنیه ندارند، لذا در گلوکوم به کار برده می شوند.

☐ **مثال:** آفت فشارخون وضعیتی (ارتواستاتیک) از عوارض شایع کدامیک از داروهای زیر است؟

- (الف) کارودیلول
(ب) پرازوسین
(ج) آتنولول
(د) پرورپرانولول

الف ب ج د

☐ **مثال:** کدامیک از داروهای آلفابلاکر زیر تاکی کاردی رفلکسی بیشتری ایجاد می کند؟

- (الف) فنتولامین
(ب) ترازوسین
(ج) دوکسازین
(د) تامسولوسین

الف ب ج د

بتابلوکرها



طبقه بندی

این داروها براساس اختصاصی بودن برای $\beta 1$ ، اثر آگونیستی نسبی، اثر بی حسی موضعی و میزان حلالیت در چربی، طبقه بندی می شوند.

☐ انتخابی برای رسپتورها

● **انتخابی برای $\beta 1$:** اسبوتولول، آتنولول، اسمولول و متوپرولول برای $\beta 1$ انتخابی هستند. انتخابی بودن برای رسپتور $\beta 1$ ، در درمان آسم مهم است، زیرا عملکرد رسپتورهای $\beta 2$ در پیشگیری از برونکواسپاسم در آسم اهمیت دارد.

۱- آتنولول: در هیپرتانسیون، آنژین و آریتمی به کار برده می شود.

۲- اسمولول: داروی تزریقی وریدی برای آریتمی های حول و حوش عمل، طوفان تیروئیدی و اورژانس های هیپرتانسیون است.

۳- متوپرولول: به صورت خوراکی تجویز شده و موجب کاهش مرگ و میر

در CHF می شود.

www.kaci.ir



جدول ۲-۲. داروهایی که برای درمان گلوکوم استفاده می‌کردند (۱۰۰٪ امتحانی)

نحوه مصرف	مکانیسم	گروه، داروها
□ بتا بلوکرها		
قطره موضعی	ترشح زلالیه از اپی تلیوم	تیمولول، سایر داروها
□ پروستاگلاندین‌ها		
قطره موضعی	خروج زلالیه را افزایش می‌دهند.	لاتاناپروست، سایر داروها
□ کولینومیمتیک		
قطره موضعی	انقباض عضله مرگانی، بازکردن Trabecular meshwork، افزایش خروج زلالیه	پیلوکارپین، فیزوستیگمین
□ آگونیست های α		
قطره موضعی	افزایش خروج زلالیه از راه وریدهای Uveoscleral	غیرانتخابی؛ اپی نفرین
□ آگونیست های انتخابی α₂		
قطره موضعی	ترشح زلالیه را کم می‌کنند	آپراکلونیدین، بریمونیدین
□ مهارکننده های کریپیک آنهیدراز		
خوراکی (استازولامید) و موضعی (دورزولامید)	کاهش ترشح زلالیه به علت فقدان HCO ₃	استازولامید، دورزولامید
□ داروهای اسموتیک		
وریدی (جهت گلوکوم حاد زاویه بسته)	خروج آب از چشم	مانیتول

(الف) فیزوستگمین (ب) آتروپین (ج) تیمولول (د) پیلوکارپین

توضیح: با توجه به جدول ۲-۲

الف ب ج د



عوارض جانبی بتابلوکرها

□ **عوارض قلبی - عروقی:** برادری کاردی، بلوک دهلیزی - بطنی، نارسایی قلبی از عوارض قلبی بتابلوکرها هستند.

□ **عوارض تنفسی:** بتابلوکرها در بیماران مبتلا به آسم ممکن است منجر به حمله شدید آسم شوند. اگر چه در برخی از بیماران مبتلا به COPD، استفاده با احتیاط از بتابلوکرها انتخابی β₁ ممکن است مفید باشد.

□ عوارض آندوکراین

● **ماسکه کردن علائم هیپوگلیسمی:** علائم هیپوگلیسمی ناشی از Overdose انسولین (تاکی کاردی، ترمور و اضطراب) ممکن است به واسطه بتابلوکرها مخفی شوند و آزادسازی گلوکز از کبد و تجمع پتاسیم در عضلات اسکلتی مختل شود.

● **کاهش ترشح انسولین:** در مطالعات تحقیقاتی، بتابلوکرها سبب کاهش ترشح انسولین شده‌اند ولیکن به نظر نمی‌رسد که از نظر بالینی مهم باشد.

□ **عوارض CNS:** خواب‌آلودگی، خستگی و اختلالات خواب از عوارض بتابلوکرها هستند. بتابلوکرهایی که کمتر در چربی محلول هستند (مانند آنتولول و نادولول) عوارض CNS کمتری دارند.

□ **مثال** کدامیک از داروهای زیر علاوه بر مهار گیرنده‌های بتا آدرنژیک، گیرنده آلفا را نیز مهار می‌کند؟

(پراترنزی شهرپور ۹۵ - قطب ۷ کشوری [دانشگاه اصفهان])

(الف) کارودیلول (ب) متوپرولول (ج) دوبوتامین (د) پروپرانولول

الف ب ج د

□ **مثال** کدامیک از بتابلوکرها زیر خاصیت سمپاتومیمتیک ذاتی دارند؟

(پراترنزی اسفند ۹۳ - قطب ۲ کشوری [دانشگاه تبریز])

(الف) پیندولول (ب) آنتولول (ج) نادولول (د) تیمولول

الف ب ج د



فارماکوکینتیک و مکانیسم عمل

□ فارماکوکینتیک

● **اسمولول:** اسمولول یک بتابلوکر کوتاه‌اثر بوده که فقط به صورت تزریقی به کار برده می‌شود.

● **نادولول:** نادولول طولانی‌اثرترین بتابلوکر است.

● **نفوذپذیری در CNS:** اسبوتولول، آنتولول و نادولول قابلیت حل در چربی کمتری دارند، لذا به میزان کمتری وارد CNS می‌گردند.

□ **مکانیسم عمل:** تمام بتابلوکرها، آنتاگونیست‌های رقابتی فارماکولوژیک هستند.

★ **نکته** متوپرولول و بتاکسولول اثرات آگونیستی معکوس دارند.



کاربردهای بالینی

کاربردهای بالینی بتابلوکرها بسیار گسترده هستند.

□ **گلوکوم:** داروهایی که برای درمان گلوکوم به کار برده می‌شوند، در جدول ۲-۲ آورده شده‌اند.

□ **بیماری‌های قلبی - عروقی:** بتابلوکرها در هیپرتانسیون، آنژین و آریتمی‌ها به کار برده می‌شوند.

● **نارسایی احتقانی مزمن قلب:** یک کاربرد مهم بتابلوکرها، درمان نارسایی احتقانی مزمن قلب (نه حاد) است. بتابلوکرها عوارض و مرگ‌ومیر را در این بیماران کاهش می‌دهند.

! **توجه** لا بتالول، کارودیلول و متوپرولول در نارسایی احتقانی مزمن قلب مفید هستند.

□ **COPD:** بتابلوکرها اثرات مفیدی را در درمان COPD نشان داده‌اند.

□ **فئوکروموسیتوم:** گاهی بلوک‌کننده‌های توأم آلفا و بتا (مثل لا بتالول) در درمان فئوکروموسیتوم به کار برده می‌شوند به ویژه اگر تومور همزمان مقادیر زیادی اپی نفرین یا نوراپی نفرین تولید کند.

□ **همانژیوم:** کاهش سایز همانژیوم با استفاده از پروپرانولول دیده شده است.

□ **مثال** در بیمار مبتلا به گلوکوم با زاویه باز کدامیک از داروهای زیر از طریق کاهش ترشح مایع زلالیه اثر می‌کند؟ (دستیاری - اسفند ۸۵)

جدول ۲-۳. اندیکاسیون‌های بالینی بلوک‌کننده‌های رسپتورهای آدرنرژیک

گروه	مکانیسم	اندیکاسیون‌های بالینی	عوارض، تداخلات
α بلوک‌های غیرانتخابی • فنولامین			
• فنوکسی بنزامین			
α1 بلوک‌های انتخابی • پرازوسین			
• یوهیمبین			
β بلوک‌های غیرانتخابی • پروپرانولول			
• اتنولول			
• بوتوکسامین			
α + β بلوک • لابتالول			

اختلال عملکرد جنسی: اختلال عملکرد جنسی در اکثر بتابلوکرها گزارش شده است.		بیمار فوق شود؟		پراترنی شهرپور ۹۸ - قطب ۸ کشوری (دانشگاه کرمان)
مثال در درمان بیمار مبتلا به نارسایی مزمن قلبی، که مبتلا به آسم نیز می‌باشد، مصرف کدامیک از داروهای زیر ممکن است موجب تشدید حملات آسم شود؟		الف) لو تیروکسین		ب) هیوسین
الف) ایزوپرتنول		ج) پروپرانولول		د) ایمی پرامین
الف) ج) ب) د)		الف) ب) ج) د)		الف) ب) ج) د)
مثال جوان ۳۲ ساله‌ای به علت دیابت نوع یک تحت درمان با انسولین است. باتوجه به موارد فوق مصرف کدام از داروهای زیر می‌تواند موجب مخفی شدن (Mask) علائم هیپوگلیسمی ناشی از تزریق مقادیر زیاد انسولین در		عبور کدام بتابلوک به CNS کمتر است و به این دلیل، عوارض مغزی کمتری ایجاد می‌کند؟		پراترنی - شهرپور ۱۴۰۱
الف) ایزوپرتنول		الف) متوپرولول		ب) آتنولول
ج) فینیل افرین		د) کارودیلول		ج) پروپرانولول
الف) ب) ج) د)		الف) ب) ج) د)		الف) ب) ج) د)

PLUS

Next Level

یادم باشد که

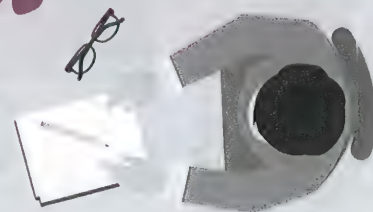
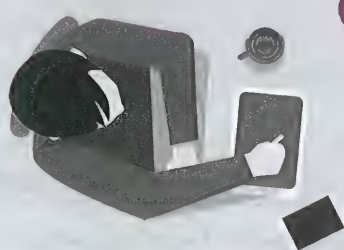
GUIDELINE & BOOK REVIEW

- ۱- فنوکسی بنزامین یک آلفابلوکر غیرقابل برگشت و طولانی اثر بوده که در موارد زیر به کار برده می شود:
 - الف) کنترل قبل از جراحی فتوکروموسیتوم (مهم ترین اندیکاسیون)
 - ب) تومور کارسینوئید
 - ج) ماستوسیتوز
- ۲- تجویز اپی نفرین در افرادی که تحت درمان با آلفابلوکرها هستند به جای افزایش فشارخون موجب کاهش فشارخون می شود به این پدیده Epinephrine reversal گفته می شود.
- ۳- در درمان مبتلایان به BPH از پرازوسین که آلفابلوکر انتخابی است، استفاده می شود. پرازوسین همچنین در درمان هیپرتانسیون نیز به کار برده می شود.
- ۴- از تامسولوسین در درمان Hesitency ادراری و احتباس ادرار در هیپرپلازی خوش خیم پروستات (BPH) استفاده می شود.
- ۵- عوارض اصلی آلفابلوکرها، عبارتند از:
 - الف) هیپوتانسیون ارتواستاتیک
 - ب) تاکی کاردی رفلکسی (عارضه اصلی آلفابلوکهای غیرانتخابی)
- ۶- بتابلوکهای انتخابی برای β_1 عبارتند از: اسبوتولول، آتنولول، سمولول و متوپرولول

- ۷- بتابلوکهای غیرانتخابی عبارتند از: پروپرانولول، نادولول، تیمولول و بتاکسولول
- ۸- لابتولول و کارودیلول هم آلفا و هم بتا بلوکر هستند.
- ۹- پیندولول و اسبوتولول فعالیت آگونیست نسبی (فعالیت سمپاتومیمتیک) داشته که در آسم مفید است.
- ۱۰- پیندولول، بی خطرترین بتابلوکر برای مبتلایان به آسم است.
- ۱۱- تیمولول و بتاکسولول اثر بی حس کننده موضعی بر روی قرنیه ندارند، لذا در گلوکوم به کار برده می شوند.
- ۱۲- اسمولول یک بتابلوکر کوتاه اثر بوده که فقط به صورت تزریقی به کار برده می شود.
- ۱۳- اسبوتولول، آتنولول و نادولول قابلیت حل در چربی کمتری دارند، لذا به میزان کمتری وارد CNS می شوند.
- ۱۴- لابتولول، کارودیلول و متوپرولول در نارسایی احتقانی مزمن قلب مفید بوده و عوارض مرگ و میر را کاهش می دهند.
- ۱۵- عوارض اصلی بتابلوکرها، عبارتند از:
 - برادی کاردی، بلوک دهلیزی - بطنی و نارسایی قلب
 - تشدید حملات آسم
 - ماسکه کردن علائم هیپوگلیسمی
 - کاهش ترشح انسولین
 - اختلال عملکرد جنسی
 - خواب آلودگی، خستگی و اختلالات خواب (این عوارض در آتنولول و نادولول کمتر دیده می شود).

مشاوره مسنّفم با دکتر کامران احمدی

(حضور و تلفنی)



اگر برای امتحان دستیاری و برانترنی آماده می شوید؛

اگر فارغ التحصیل خارج از کشور هستید و باید در امتحان برانترنی شرکت کنید؛

برای مشاوره و تعیین وقت قبلی با ما تماس بگیرید

۸۸۵ ۳۰ ۱۲۴ • ۸۸۵ ۴۳ ۶۳۸

۸۸۷ ۵۹ ۲۷۷ • ۸۸۷ ۵۴ ۳۱۹

اگر استازر هستید و می خواهید استریت شوید؛

اگر هر سؤالی در مورد نحوه مطالعه، چگونگی برنامه ریزی و بهترین منابع دارید؛

اگر می خواهید برای ادامه تحصیل به خارج از کشور بروید (آمریکا، کانادا، انگلستان و استرالیا)؛

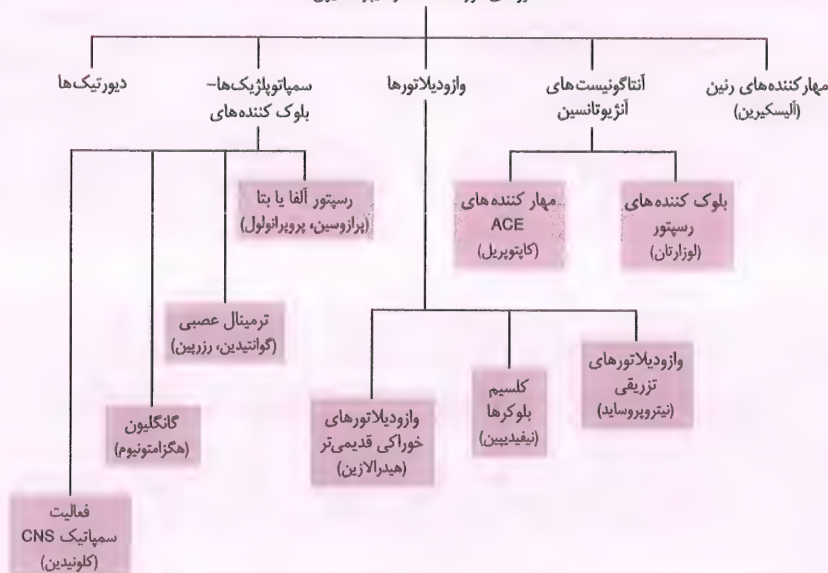
درصد سؤالات فصل ۳ در ۲۰ سال اخیر: ۶۷/۶٪

مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

- ۱- مهارکننده‌های ACE و داروهای ARB، ۲- بتابلوکرها، ۳- متیل دوبا، ۴- آلفا بلوکرها، ۵- وازودیلاتورها، ۶- پاسخ‌های جبرانی داروهای ضد فشارخون، ۷- اورژانس‌های هیپرتانسیون

Preview

داروهای مورد استفاده در هیپرتانسیون



□ **هیپرتانسیون ایدیوپاتیک یا اولیه:** اکثر موارد هیپرتانسیون، ایدیوپاتیک یا اولیه هستند.

□ **هیپرتانسیون ثانویه:** کمتر از ۲۰٪ از موارد هیپرتانسیون، ثانویه هستند، یعنی علت قابل شناسایی دارند. این موارد عبارتند از: فنوکروموسیتوم، کوآرکتاسیون آئورت، بیماری رنواسکولر و تومورهای کورتکس آدرنال

□ **روش‌های درمانی:** روش‌های درمانی هیپرتانسیون ایدیوپاتیک، براساس کاهش حجم خون، کاهش تون سمپاتیک و تون عضلات صاف عروق و کاهش آنژیوتانسین هستند.

□ **پاسخ‌های جبرانی داروهای ضد فشارخون:** با تجویز داروهای ضد فشارخون، پاسخ‌های جبرانی به صورت رفلکس بارورسپتور و ترشح رنین دیده می‌شود (شکل ۱-۳).

هیپرتانسیون

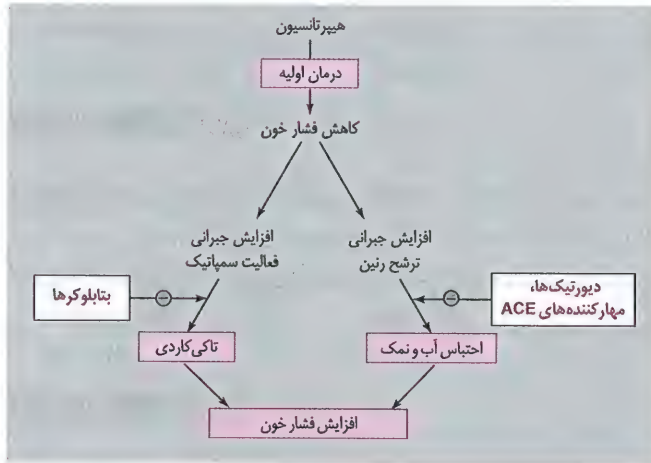
هیپرتانسیون یک ریسک فاکتور مهم برای حوادث قلبی - عروقی کشنده از جمله MI، نارسایی قلب و سکته مغزی است.

تعاریف

- **فشارخون افزایش یافته:** فشار سیستولیک بالاتر از ۱۲۰ و کمتر از ۱۳۰
- **هیپرتانسیون Stage I:** $140/80 \leq BP < 160/90$
- **هیپرتانسیون Stage II:** $BP \geq 160/90$

★ **نکته** افزایش فشار سیستولیک به اندازه افزایش فشار دیاستولیک اهمیت دارد.

★ **نکته** هیپرتانسیون Stage I و II در اکثر بیماران نیاز به درمان دارد.



شکل ۳-۱. پاسخ‌های جبرانی به داروهای ضد فشارخون

داروهای فلج‌کننده سمپاتیک (سمپاتوپلژیک)



داروهای حساس‌کننده گیرنده‌های فشار (بارورسپتور)

آلکالوئیدهای وراتروم (Veratrum)، گیرنده‌های فشار (بارورسپتورها) را حساس کرده و موجب کاهش خروجی سمپاتیک و افزایش خروجی واگ می‌شوند.



ترکیبات فعال در CNS

■ **انواع:** کلونیدین و متیل‌دوپا آگونیست انتخابی α_2 بوده که با فعال کردن α_2 در CNS، فعالیت سمپاتیک را کاهش می‌دهند.

■ **فارماکوکینتیک:** با تجویز خوراکی، این داروها به راحتی وارد CNS می‌شوند. متیل‌دوپا، پیش‌دارو بوده و پس از انتقال به مغز به متیل‌نوراپی نفرین تبدیل می‌شود.

■ **مکانیسم عمل:** متیل‌دوپا و کلونیدین، با کم کردن برون‌ده قلبی و مقاومت عروقی، فشارخون را کم می‌کنند.

عوارض جانبی

- ۱- کلونیدین و به ویژه متیل‌دوپا، موجب خواب‌آلودگی می‌شوند.
 - ۲- متیل‌دوپا گاهی موجب آئمی همولیتیک کومیس مثبت می‌شود.
 - ۳- گاهی قطع ناگهانی کلونیدین سبب هیپرتانسیون برگشتی شدیدی می‌شود.
- ★ **نکته:** در برخی مطالعات اولیه، متیل‌دوپا اثرات حفاظتی در عملکرد کلیه داشته است.

■ **مصرف در حاملگی:** متیل‌دوپا در حاملگی بی‌خطر بوده و گاهی داروی ارجح در حاملگی است.

■ **مثال:** مرد ۵۵ ساله‌ای به علت هیپرتانسیون مزمن تحت درمان دارویی قرار دارد. وی در یک حادثه رانندگی دچار خونریزی داخلی شده و نیاز به انتقال خون دارد. با توجه به موارد فوق، مصرف قبلی کدام از داروهای زیر توسط بیمار موجب بروز اشکال در انتقال خون بیمار می‌گردد؟

(پراگرتنی اسفند ۹۳ - قطب ۸ کشوری [دانشگاه کرمان])



جدول ۳-۱. پاسخ‌های جبرانی به داروهای ضد فشارخون

کلاس و دارو	پاسخ جبرانی
□ دیورتیک‌ها (تiazیدها، دیورتیک‌های لوپ) □ سمپاتوپلژیک‌ها • داروهای فعال مرکزی (کلونیدین، متیل‌دوپا) • داروهای بلوک‌کننده گانگلیون • بلوک‌کننده‌های اختصاصی رسپتور α_1 • بتابلوکرها	احتباس آب و نمک احتباس آب و نمک احتباس آب و نمک، تاکی کاردی خفیف حداقل
□ وازودیلاتورها • هیدرالازین • مینوکسیدیل • نفیدپین و سایر کلسیم بلوکرها • نیتروگلیسرین • فنولدولام	احتباس آب و نمک، تاکی کاردی متوسط احتباس شدید آب و نمک، تاکی کاردی شدید احتباس خفیف آب و نمک احتباس آب و نمک احتباس آب و نمک، تاکی کاردی
□ آنتاگونیست‌های رنین آنژیوتانسین (مهارکننده‌های ACE، ARBs، آلیسکیرین)	حداقل

- ۱- بتابلوکرها، تاکی کاردی جبرانی را کنترل می‌کند.
- ۲- دیورتیک‌ها و آنتاگونیست‌های آنژیوتانسین (مهارکننده‌های ACE)، احتباس آب و نمک جبرانی را کنترل می‌کنند (جدول ۳-۱).

■ **مثال:** کدامیک از داروهای ضد فشارخون زیر پاسخ‌های جبرانی کمتری را به دنبال دارد؟

- الف) مینوکسیدیل
 ب) متوپرولول
 ج) پرازوسین
 د) متیل‌دوپا

الف) ب) ج) د)

دیورتیک‌ها

■ **انواع:** دیورتیک‌هایی که در درمان هیپرتانسیون به کار می‌روند، عبارتند از:

- **تiazیدها:** کلرتالیدون و هیدروکلروتیازید
- **دیورتیک‌های قوس هنله:** فورسماید

■ **مکانیسم عمل:** این داروها، حجم خون را کم کرده و همچنین با اثر مستقیم بر روی عروق فشارخون را پائین می‌آورند.

کاربرد بالینی

- ۱- تiazیدها: تiazیدها، در درمان فشارخون خفیف و متوسط به کار می‌روند.
- ۲- دیورتیک‌های قوس هنله: دیورتیک‌های قوس هنله، در درمان فشارخون‌های شدید و اورژانسی به کار برده می‌شوند.

■ **پاسخ جبرانی:** پاسخ جبرانی به کاهش فشارخون به وسیله دیورتیک‌ها حداقل است.

عوارض جانبی

- **تiazیدها:** هیپوکالمی، هیپرگلیسمی، هیپرواوریمی و هیپرلیپیدمی
- **دیورتیک‌های قوس هنله:** هیپوکالمی، هیپوولمی و اوتوتوکسیسیته

الف) کلونیدین
ج) پروپرانولول
ب) متیل دوبا
د) کاپتوپریل

الف) ب) ج) د)

بلوک‌کننده‌های رستپور آدرنژیک

□ **آلفا بلوک‌های انتخابی:** بلوک‌کننده‌های انتخابی α۱ داروهای ضد فشارخون متوسط‌الاث‌ر هستند.

- **انواع:** پرازوسین، دوکسازوسین و ترازوسین
- **مکانیسم عمل:** این داروها مقاومت عروقی و بازگشت وریدی را کم می‌کنند.
- **سایر کاربردها:** از این داروها در درمان BPH هم استفاده می‌شود.
- **عوارض جانبی:** مهم‌ترین عارضه جانبی بلوک‌کننده‌های انتخابی α۱، هیپوتانسیون اُرتواستاتیک است.

□ **آلفا بلوک‌های غیرانتخابی:** بلوک‌کننده‌های غیرانتخابی α مثل فتولامین و فنوکسی بنزامین در درمان فشارخون به کار برده نمی‌شوند، چرا که موجب تاکی‌کاردی شدید جبرانی می‌شوند.

□ **بتا بلوک‌ها:** بتا بلوک‌ها در درمان هیپرتانسیون به صورت وسیعی به کار برده می‌شوند.

- **انواع:** پروپرانولول، آتنولول، متوپرولول و کارودیلول
- ۱- **آتنولول و متوپرولول:** این داروها برای β۱ انتخابی بوده و عوارض جانبی کمتری دارند.

- ۲- **لاپتالول و کارودیلول:** این داروها α و β بلوک‌ها هستند.
- ۳- **پروپرانولول:** پروپرانولول یک بتا بلوک‌ها غیرانتخابی است.
- ۴- **نیبولول (Nebivolol):** نیبولول یک بتا بلوک‌ها جدید بوده که با آزادسازی اکسید نیتریک اثر مستقیم وازودیلاتوری نیز دارد.

- **مکانیسم عمل:** بتا بلوک‌ها در ابتدا برون‌ده قلب را کم می‌کنند ولیکن در استفاده طولانی مدت موجب کاهش مقاومت عروقی (به دلیل کاهش آنژیوتانسین) می‌شوند. بتا بلوک‌ها ترشح رنین از کلیه را کاهش می‌دهند.
- ★ **نکته:** استفاده طولانی مدت متوپرولول، کارودیلول و لاپتالول در نارسایی مزمن قلب مفید است.

- **عوارض جانبی:** عوارض جانبی بتا بلوک‌ها عبارتند از (شکل ۲-۳):

- ۱- برونکواسپاسم در آسم
- ۲- سرکوب شدید قلب
- ۳- اختلالات عملکرد جنسی
- ۴- سدیشن (خواب آلودگی)
- ۵- اختلالات خواب

□ **مثال:** بهترین درمان جهت احتباس ادرار در بیمار ۵۲ ساله که از

فشارخون بالا و هیپرپلازی خوش خیم پروستات رنج می‌برد، چیست؟
(پرائرنی میان‌دوره - آبان ۱۴۰۰)

الف) آتنولول
ج) تیمولول
ب) پرازوسین
د) آلیوتروپ

الف) ب) ج) د)

□ **مثال:** پروپرانولول چه اثری بر ترشح رنین در کلیه‌ها دارد؟

(پرائرنی اسفند ۹۷ - قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])

الف) افزایش شدید
ج) کاهش
ب) کمی افزایش
د) بدون اثر

الف) ب) ج) د)

داروهای بلوک‌کننده گانگلیون

□ **انواع:** هگزامتونیوم و تری‌متافان، بلوک‌کننده‌های قوی گانگلیون در پائین آوردن فشارخون هستند.

- **مکانیسم عمل:** بلوک‌کننده‌های نیکوتینی در گانگلیون اثر می‌کنند.
- **کاربرد بالینی:** این داروها (مثل تری‌متافان) بسیار مؤثر بوده ولی به دلیل عوارض جانبی شدید، به کار نمی‌روند.
- **پاسخ جبرانی:** پاسخ جبرانی اصلی آنها، احتباس آب و نمک است.
- **عوارض جانبی:** عوارض داروهای بلوک‌کننده گانگلیون، عبارتند از:
 - مهار سیستم پاراسمپاتیک: تاری دید، یبوست، احتباس ادرار و اختلال عملکرد جنسی
 - مهار سیستم سمپاتیک: اختلال عملکرد جنسی و هیپوتانسیون اُرتواستاتیک

بلوک‌کننده‌های ترمینال عصبی سمپاتیک پس گانگلیونی

- **مکانیسم عمل:** داروهایی که ترمینال‌های عصبی ذخایر نوراپی نفرینی را تخلیه می‌کنند (مثل رزپین) و یا ذخایر را تخلیه کرده ولی رهاسازی آنها را بلوک می‌نمایند (مثل گوانتیدین و گوانادول)، فشارخون را پائین می‌آورند.
- **پاسخ جبرانی:** پاسخ جبرانی اصلی آنها، احتباس آب و نمک است.
- **کاربرد بالینی:** مصرف این داروها برای فشارخون منسوخ شده است.

مهارکننده‌های MAO

- **مکانیسم عمل:** با ایجاد ترانس‌سمیتر کاذب (اکتوپامین) در ترمینال نورونی بعد گانگلیونی سمپاتیک موجب کاهش فشارخون می‌شوند.
- **تداخل دارویی:** مصرف مهارکننده‌های MAO در همراهی با مقادیر بالای سمپاتومیمتیک‌های غیرمستقیم (مثل تیرامین در مواد غذایی تخمیر شده) موجب آزادسازی مقادیر زیادی نوراپی نفرین و کریز هیپرتانسیون می‌شود.
- **کاربرد بالینی:** به علت خطر بروز هیپرتانسیون شدید در مصرف همزمان مهارکننده‌های MAO و مواد غذایی تخمیر شده، از این داروها در درمان هیپرتانسیون استفاده نمی‌شود ولی همچنان در درمان افسردگی شدید به کار برده می‌شوند.

جدول ۳-۲. مکانیسم عمل وازودیلاتورها	
مکانیسم اثر	مثال
بلوک کانال‌های کلسیمی نوع L	دی‌هیدروپیریدین‌ها: عروق < قلب وراپامیل، دیلتیازم: قلب > عروق
ترشح اکسید نیتریک از دارو	نیتروپروساید
ترشح اکسید نیتریک از آندوتلیوم عروق	هیدرالازین
هیپرپلازیاسیون عضلات صاف عروق از مینوکسیدیل، دیازوکساید	طریق باز کردن کانال‌های پتاسیمی
فعال‌سازی ریسپتورهای D1 دوپامین	فنولدوپام

۲- هیرسوتیسم

۳- احتباس آب و نمک

● **سایر کاربردها:** چون مینوکسیدیل موجب هیرسوتیسم می‌شود از آن به شکل فرآورده موضعی در درمان ریزش مو (طاسی سر) استفاده می‌شود.

■ **مثال** مکانیسم اثر کدام داروی ضد فشارخون زیر از طریق آزادسازی NO از آندوتلیوم عروق است؟

- (الف) مینوکسیدیل
(ب) دیلتیازم
(ج) هیدرالازین
(د) نیتروپروساید

(الف) ب ج د



کلسیم بلوکرها

■ **مکانیسم عمل:** کلسیم بلوکرها با مهار کانال‌های کلسیمی نوع L، موجب کاهش ورود کلسیم به عضلات صاف عروق می‌شوند. کلسیم بلوکرها، وازودیلاتور هستند.

■ **کاربرد بالینی:** این داروها از راه خوراکی مؤثر بوده و در درمان طولانی‌مدت هیپرتانسیون با هر شدتی، مفید هستند. کلسیم بلوکرها، پاسخ جبرانی کمتری دارند.

★ **نکته** کلسیم بلوکرها به علت اینکه به خوبی تحمل شده و پاسخ‌های جبرانی کمتری دارند به هیدرالازین و مینوکسیدیل ترجیح داده می‌شوند.

■ **کلسیم بلوکرهای دی‌هیدروپیریدینی:** کلسیم بلوکرهای دی‌هیدروپیریدینی عبارتند از: نیفیدپین (سردسته این گروه)، آملودیپین، فلودیپین و ایزرادیپین

■ **عوارض جانبی**

۱- یبوست

۲- افزایش ریسک MI در نیفیدپین

۳- وراپامیل و دیلتیازم موجب کاهش برون‌ده قلبی می‌شوند.

★ **نکته‌ای بسیار مهم** یک عارضه جانبی مهم در تمام کلسیم بلوکرها، یبوست است (شکل ۳-۳).

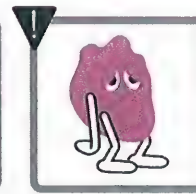
■ **مثال** داروی وراپامیل به‌طور عمده مسدودکننده کدام کانال کلسیمی است؟

- (الف) L
(ب) T
(ج) N
(د) R

(الف) ب ج د



هیپرتانسیون



برادیکاردی



خستگی



بی‌خوابی



اختلال عملکرد جنسی

شکل ۳-۲. عوارض جانبی بتا بلوکرها

وازدیلاتورها

■ **مکانیسم عمل:** وازودیلاتورها، از ۴ طریق عمل می‌کنند: (جدول ۳-۲)

۱- ترشح اکسید نیتریک

۲- بازکردن کانال‌های پتاسیم (موجب هیپرپولاریزاسیون می‌شود)

۳- بلوک کانال‌های کلسیمی

۴- فعال کردن ریسپتورهای دوپامینی D1



هیدرالازین و مینوکسیدیل

اثر این داروها، روی آرتریول‌ها بیش از وریدها است. این داروها، از راه خوراکی فعال بوده و در درمان درازمدت، مؤثر هستند.

■ **هیدرالازین:** به‌علت توکسیسیته هیدرالازین به ندرت در دوزهای بالا استفاده می‌شود.

● **مکانیسم عمل:** هیدرالازین، موجب آزادسازی اکسید نیتریک از آندوتلیوم عروق می‌شود.

● **عوارض جانبی**

۱- تاکی‌کاردی و احتباس آب و نمک: هیدرالازین با تحریک بارورسپتورها موجب تاکی‌کاردی و احتباس آب و نمک می‌شود؛ به همین دلیل همراه با بتابلوکرها و دیورتیک‌ها تجویز می‌گردد.

۲- لوپوس دارویی: لوپوس دارویی ناشی از هیدرالازین با قطع دارو برطرف می‌شود. لوپوس دارویی در دوزهای کمتر از ۲۰۰ mg در روز شیوع کمتری دارد. ■ **مینوکسیدیل:** مینوکسیدیل بسیار مؤثر بوده و در هیپرتانسیون شدید به کار می‌رود.

● **مکانیسم عمل:** مینوکسیدیل پیش‌دارو است. متابولیت آن، سولفات مینوکسیدیل نام دارد و کانال پتاسیمی را باز کرده و در نتیجه، عضلات صاف عروقی را شل می‌کند.

● **عوارض جانبی**

۱- تاکی‌کاردی شدید

● عوارض جانبی

- ۱- هیپوتانسیون شدید
- ۲- هیپرگلیسمی
- ۳- ادم

❗ **یادآوری** نیتروپروساید به صورت انفوزیون مداوم وریدی تجویز گردیده

در حالی که دیازوکساید به صورت بولوس (یک جا) وریدی تجویز می شود.

☐ **فنولدوپام (Fenoldopam):** این دارو از طریق انفوزیون وریدی تجویز می شود. مدت اثر آن کوتاه (حدوداً ۱۰ دقیقه) بوده و در اورژانس های فشارخون به کار برده می شود.

● **مکانیسم عمل:** این دارو با فعال نمودن رسپتور دوپامینی D1، آرتریول ها را سریعاً و به میزان قابل ملاحظه ای متسع می کند.

● **عوارض جانبی:** مهمترین عارضه جانبی فنولدوپام، هیپوتانسیون شدید است.

☐ **مثال** کدامیک از داروهای گشادکننده عروق زیر، کوتاه اثر بوده و از طریق

آزادسازی اکسید نیتریک عمل می کند؟ (پراترنی شهرپور ۹۶ - دانشگاه آزاد اسلامی)

- الف) نیتروپروساید
ب) مینوکسیدیل
ج) پرازوسین
د) دیلتیازم

الف ب ج د

☐ **مثال** کدام دارو از طریق باز کردن کانال پتاسیم سلول عضله صاف

عروق، اثر وازودیلاتوری خود را اعمال می کند؟ (پراترنی - اسفند ۸۷)

- الف) نیتروپروساید سدیم
ب) دیازوکساید
ج) وراپامیل
د) هیدرالازین

الف ب ج د

☐ **مثال** فنولدوپام با کدام مکانیسم موجب کاهش فشارخون در اورژانس های

هیپرتانسیون می شود؟ (پراترنی شهرپور ۹۵ - قطب ۴ کشوری [دانشگاه اهواز])

- الف) مهار رسپتور α_1 آدرنرژیک در عروق
ب) تحریک رسپتور α_2 آدرنرژیک در مغز
ج) تحریک رسپتور دوپامینی D1 در عروق
د) مهار رسپتور β_1 آدرنرژیک در قلب

الف ب ج د

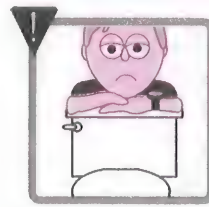
آنتاگونیست های آنژیوتانسین و بلوک کننده های رنین

دو گروه اصلی این داروها عبارتند از: مهارکننده های ACE و بلوک کننده های رسپتور آنژیوتانسین II

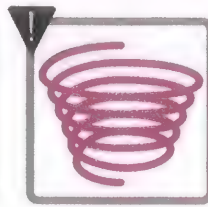
مهارکننده های ACE

☐ انواع

- ۱- مهمترین داروی این گروه کاپتوپریل است.
- ۲- انالاپریل، بنزاپریل و لیزینوپریل شبیه به کاپتوپریل بوده ولی نیمه عمر طولانی تری دارند.



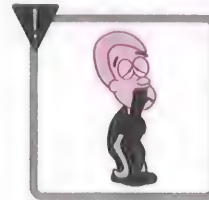
هیپوست



سرگیجه



سردرد



خستگی



هیپوتانسیون

شکل ۳-۳. عوارض جانبی کلسیم بلوکرها

☐ **مثال** بیمار ۷۵ ساله ای با آنژین صدری به هیپرتانسیون مبتلا است. این

بیمار تحت درمان با یک داروی ضدفشارخون است، ۲ روز پس از شروع درمان،

بیمار دچار انفارکتوس میوکارد می شود، کدام داروی زیر می تواند این عارضه را

ایجاد کند؟ (پراترنی اسفند ۹۴ - قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])

- الف) نیفیدپین
ب) متوپرولول
ج) انالاپریل
د) هیدروکلروتیازید

الف ب ج د



نیتروپروساید، دیازوکساید و فنولدوپام

این داروها وازودیلاتورهای تزریقی بوده و در اورژانس های هیپرتانسیون به کار برده می شوند.

☐ **نیتروپروساید:** نیتروپروساید به صورت انفوزیون مداوم وریدی تجویز می شود. نیتروپروساید کوتاه اثر (در حد چند دقیقه) و حساس به نور است.

● **مکانیسم عمل:** نیتروپروساید موجب ترشح اکسید نیتریک (از خود دارو) می شود. اکسید نیتریک، گوانیل سیکلاز را تحریک کرده و موجب افزایش غلظت cGMP و شل شدن عضلات صاف عروق می شود.

● عوارض جانبی

- ۱- هیپوتانسیون شدید
 - ۲- تاکی کاردی
 - ۳- احتباس آب و نمک
 - ۴- مسمومیت سیانید یا تیوسیانات
- ☐ **دیازوکساید:** دیازوکساید به صورت بولوس تزریق شده و مدت اثری در حد چند ساعت دارد.

● **مکانیسم عمل:** دیازوکساید، کانال های پتاسیمی را باز کرده و سلول های عضله صاف را هیپرپلاریزه و شل می نماید.

● **سایر کاربردها:** دیازوکساید، ترشح انسولین را کم می کند، لذا در درمان هیپوگلیسمی ناشی از تومورهای ترشح کننده انسولین (انسولینوما) به کار می رود.

مثال کدامیک از داروهای زیر غلظت برادی کینین را افزایش می دهد؟

(پرانترنی اسفند ۹۳ - قطب ۷ کشوری [دانشگاه اصفهان])

- الف) لوزارتان ب) وراپامیل
ج) پروپرانولول د) کاپتوپریل

الف) ب ج د

مثال سرفه های خشک عارضه جانبی کدامیک از داروهای ضد فشارخون زیر است؟

(پرانترنی شهریور ۹۵ - قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])

- الف) کاپتوپریل ب) آنتولول
ج) دیلتیازم د) تریامترن H

الف) ب ج د

بلوک کننده رسپتور آنژیوتانسین II (ARB)

انواع: لوزارتان، والسارتان، ایریزارتان و کاندزارتان

مکانیسم عمل: این داروها رسپتور آنژیوتانسین II را در محل رسپتور AT1 مهار می کنند. اثر این داروها در کاهش فشارخون مشابه مهارکننده های ACE بوده ولی مزیت آنها این است که بسیار کمتر موجب سرفه می شوند.

عوارض جانبی: بلوک کننده های رسپتور آنژیوتانسین II موجب هیپرکالمی می شوند.

مصرف در حاملگی: این داروها نیز به علت اثر بر روی کلیه جنین در دوران حاملگی کنتراژندیکه هستند.

مثال کدامیک از داروهای ضد فشارخون زیر یک آنتاگونیست گیرنده آنژیوتانسین II است؟

(پرانترنی شهریور ۹۳ - دانشگاه آزاد اسلامی)

- الف) لوزارتان ب) متیل دوبا
ج) انالاپریل د) آنتولول

الف) ب ج د

مهارکننده های فعالیت رنین

انواع: آلیسکیرین تنها داروی این گروه است.

مکانیسم عمل: آلیسکیرین با مهار عملکرد رنین موجب کاهش تولید آنژیوتانسین I و II می شود.

عوارض جانبی

۱- عوارض اصلی آلیسکیرین سردرد و اسهال هستند.

۲- آنژیوادم و اختلالات کلیوی

۳- هیپرکالمی

مصرف در حاملگی: مصرف آلیسکیرین در حاملگی ممنوع است.

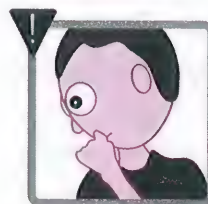
یادآوری آنتاگونیست های آنژیوتانسین و مهارکننده های رنین با کاهش سطح آلدوسترون، می توانند موجب هیپرکالمی شوند (بسیار مهم).

مثال مکانیسم اثر کدام داروی زیر مهاررنین و کاهش تولید آنژیوتانسین یک است؟

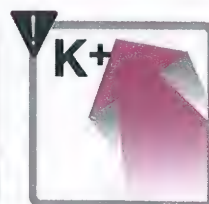
(پرانترنی شهریور ۹۷ - قطب ۶ کشوری [دانشگاه زنجان])

- الف) آلیسکیرین ب) متیل دوبا
ج) والسارتان د) انالاپریل

الف) ب ج د



سرفه خشک



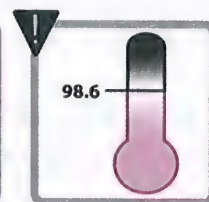
هیپرکالمی



راش پوستی



هیپوتانسیون



تب

شکل ۳-۲. عوارض جانبی مهارکننده های ACE

مکانیسم عمل: این داروها آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) را سرکوب می کنند. لذا آنژیوتانسین II و آلدوسترون را کاهش داده و برادی کینین (یک وازودیلاتور آندوژن) را افزایش می دهند.

کاربردها

۱- مهارکننده های ACE در نارسایی قلب، دیابت و هیپرتانسیون مفید هستند (۱۰۰٪ امتحانی).

۲- مهارکننده های ACE در نارسایی مزمن قلب و نفروپاتی دیابتی نقش محافظتی دارد.

عوارض جانبی: مهارکننده های ACE هنگامی که در دوزهای معمول استفاده شوند، عوارض جانبی کمی دارند (بجز در حاملگی). عوارض جانبی این داروها عبارتند از (شکل ۳-۴):

۱- سرفه (۳۰٪)

۲- هیپرکالمی

۳- آسیب کلیوی در جنین

۴- آسیب کلیوی در افراد مبتلا به بیماری عروقی کلیوی

مصرف در حاملگی: مصرف مهارکننده های ACE در حاملگی، کنتراژندیکاسیون مطلق دارد.

مثال کدامیک از موارد زیر از اثرات کاپتوپریل است؟

(PHD فارماکولوژی)

- الف) کاهش آلدوسترون خون ب) افزایش برادی کینین
ج) کاهش آنژیوتانسین II خون د) تمام موارد فوق

الف) ب ج د

مثال کدام داروی فشارخون در حاملگی، کنتراژندیکه است؟

(پرانترنی - اسفند ۱۴۰۰)

- الف) متیل دوبا ب) هیدرالازین
ج) انالاپریل د) پروپرانولول

الف) ب ج د

درمان قدم به قدم هیپرتانسیون



درمان قدم به قدم هیپرتانسیون به صورت زیر است:

۱- تغییر شیوه زندگی مثل محدودیت مصرف نمک و کاهش وزن

۲- مصرف دیورتیک

۳- مهارکننده های ACE یا ARB ها

۴- وازودیلاتورها (معمولاً یک کلسیم بلوکر) یا سمپاتوپلژیک ها (بتابلوکر)

یا هر دو

■ **تک دارویی (منوتراپی):** بسیاری از بیماران تنها با یک دارو (مهارکننده ACE، کلسیم بلوکر یا بلوکرهای α و β) تحت درمان قرار می گیرند، لذا این روش در درمان هیپرتانسیون خفیف تا متوسط معمول تر از روش پلکانی است.

■ **سن و نژاد**

۱- افراد مسن به دیورتیک ها و بتا بلوکرها بهتر از مهارکننده های ACE

پاسخ می دهند.

۲- سیاهپوستان در تمام گروه های سنی به دیورتیک ها و کلسیم بلوکرها

بهتر از مهارکننده های ACE پاسخ می دهند.

اورژانس های هیپرتانسیون



■ **تعریف:** اورژانس های هیپرتانسیون که به آن هیپرتانسیون بدخیم هم گفته می شود، شکل تسریع یافته هیپرتانسیون شدید بوده که با آسیب سریعاً پیشرونده عروق و ارگان های انتهایی همراه است.

■ **درمان:** این اختلال یک اورژانس پزشکی بوده و درمان باید در بیمارستان انجام شود.

به کمک وازودیلاتورهای قوی (نیتروپروساید، فنولدوپام یا ديازوكساید) به همراه دیورتیک (فورسماید) و بتابلوکرها باید در عرض چند ساعت فشارخون را به $110-160/90-140$ mmHg رساند و سپس با سرعت کمتری، فشارخون را کاهش داد.

■ **مثال** تجویز کدامیک از داروهای زیر در اورژانس های فشارخون مناسب است؟ (پراترنی اسفند ۹۶ - سؤال مشترک تمام قطب ها)

(د) نیتروپروساید

(الف) متیل دوپا

(د) دیلتیازم

(ج) کاپتوپریل

(الف) ب ج د

۳- عوارض جانبی تیازیدها شامل هیپوکالمی، هیپرکلیسمی، هیپوaurisمی و هیپرلیپیدمی هستند.

۴- عوارض جانبی دیورتیک های قوس هنله، هیپوکالمی، هیپوaurisمی و اتوتوکسیسیته هستند.

۵- کلونیدین و متیل دوپا، آگونیست انتخابی α_2 در CNS بوده و فعالیت سمپاتیک را کاهش می دهند.

۶- متیل دوپا گاهی موجب آئمی همولیتیک کومیس مثبت می شود.

۷- متیل دوپا در حاملگی بی خطر بوده و گاهی داروی ارجح در حاملگی است.

۸- بلوک کننده های انتخابی α_1 مثل پرازوسین، دوکسازوسین و ترازوسین اثر ضد فشارخون داشته و همچنین در درمان BPH به کار برده می شوند.

۹- مهم ترین عارضه جانبی بلوک کننده های انتخابی α_1 ، هیپوتانسیون اورتواستاتیک است.

۱۰- استفاده طولانی مدت از متوپرولول، کارودیلول و لابتالول در نارسایی مزمن قلب مفید است.

۱۱- عوارض جانبی بتابلوکرها، عبارتند از:

- برونکواسپاسم در آسم
- سرکوب شدید قلب
- اختلال عملکرد جنسی
- سدیشن (خواب آلودگی)
- اختلالات خواب

۱۲- هیدرالازین موجب آزادسازی اکسید نیتریک از آندوتلیوم عروق می شود. از عوارض مهم هیدرالازین، لوپوس دارویی بوده که برگشت پذیر است.

۱۳- مینوکسیدیل با باز نمودن کانال های پتاسیمی، فشارخون را کاهش می دهد. مهمترین عارضه آن، هیپرسوتمیسم است.

۱۴- کلسیم بلوکرها با مهار کانال های کلسیمی نوع L موجب کاهش ورود کلسیم به عضلات صاف عروق می شوند.

۱۵- یکی از عوارض مهم کلسیم بلوکرها، پیوست است.

۱۶- نیتروپروساید، دیازوکساید و فنولدوپام از وازودیلاتورهای تزریقی بوده و در اورژانس های فشارخون به کار برده می شوند.

۱۷- دیازوکساید، ترشح انسولین را کاهش داده، لذا در درمان هیپوگلیسمی ناشی از تومورهای ترشح کننده انسولین (انسولینوما) به کار برده می شود.

۱۸- فنولدوپام، رسپتور D_1 دوپامینی را در آرتریول ها فعال می کند.

۱۹- عوارض جانبی مهارکننده های ACE، عبارتند از:

• سرفه (۳۰٪)

• هیپرکالمی

• آسیب کلیوی در جنین

• آسیب کلیوی در افراد مبتلا به بیماری عروقی کلیوی

۲۰- بلوک کننده های رسپتور آنژیوتانسین II موجب هیپرکالمی می شوند.

۲۱- مصرف مهارکننده های ACE (مثل کاپتوپریل) و داروهای ARB (مثل لوزارتان و والسارتان) در حاملگی کنترااندیکه است.

PLUS

Next Level

یادم باشد که

GUIDELINES BOOK REVIEW

۱- دیورتیک ها، بتابلوکرها و آنتاگونیست های رنین - آنژیوتانسین

حداقل پاسخ جبرانی را در بین داروهای ضد فشارخون دارند.

۲- دیورتیک ها با کاهش حجم خون، فشارخون را پائین می آورند.

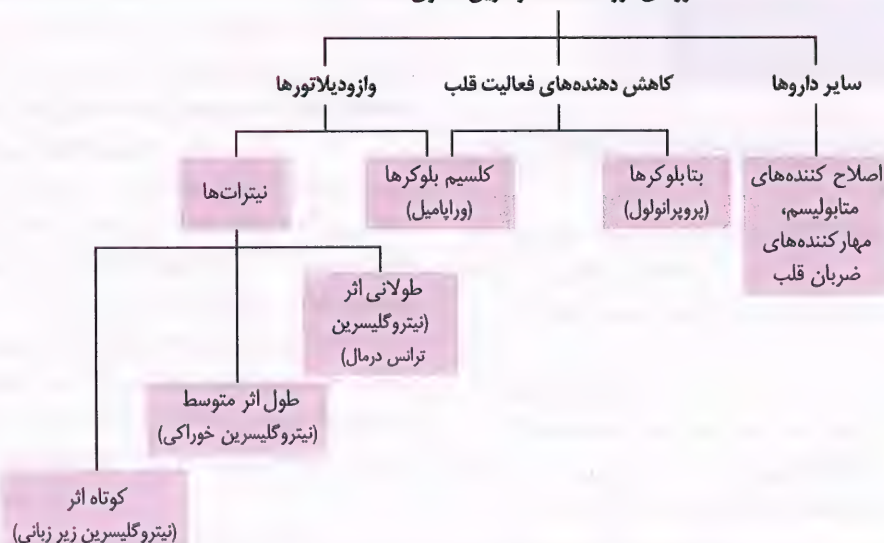
❖ درصد سؤالات فصل ۴ در ۲۰ سال اخیر: ۳/۱۸٪

❖ مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

- ۱- تداخل اثر نیترات با سیلدنافیل، ۲- اثرات نیترات‌ها در آنژین صدری، ۳- عوارض کلسیم بلوکرها (به ویژه یبوست)، ۴- بتابلوکرها

Preview

داروهای مورد استفاده در آنژین صدری



□ **آنژین ناپایدار:** نوع سوّم آنژین، آنژین ناپایدار یا کرشندو (یکی از تظاهرات سندرم کرونری حاد) بوده که به علت ترکیبی از پلاک‌های آتروسکلروتیک، تجمع پلاکتی در محل پلاک‌ها و وازواسپاسم ایجاد می‌شود. آنژین ناپایدار یک اورژانس پزشکی است.

روش‌های درمانی

□ **مکانیسم درد آنژین:** درد آنژین به علت تحویل ناکافی اکسیژن به میوکارد عروق کرونری می‌دهد.

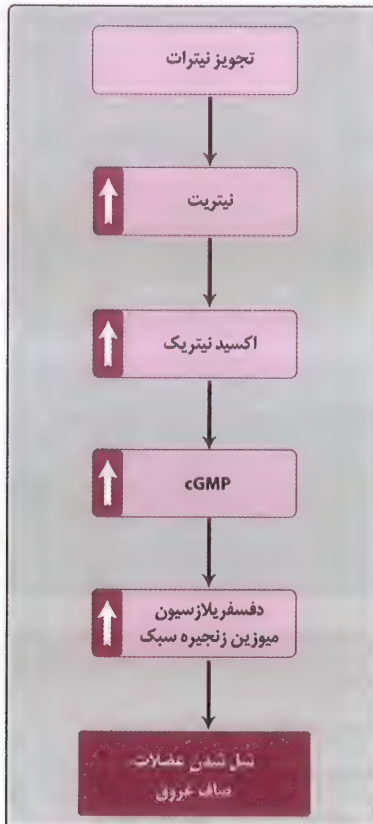
□ **روش‌های درمانی:** این اختلال را به دو روش می‌توان اصلاح کرد:

● **کاهش اکسیژن مورد نیاز:** نیترات‌ها، کلسیم بلوکرها و بتابلوکرها، میزان نیاز قلب به اکسیژن را در آنژین ناشی آتروسکلروز کم می‌کنند (شکل ۱-۴).

انواع آنژین صدری

□ **آنژین آتروسکلروتیک:** آنژین آتروسکلروتیک (آنژین کوششی یا کلاسیک) عامل ۹۰٪ از موارد آنژین صدری است. در صورت افزایش فعالیت قلب (مثلاً در ورزش)، انسداد در جریان خون و اکسیژن‌رسانی ناکافی موجب تجمع متابولیت‌ها (اسید لاکتیک) و تغییرات ایسکمیک محرک پایانه‌های عصبی میوکارد می‌شود. با استراحت (کاهش فعالیت قلب) در طی ۱۵ دقیقه، درد به طور کامل از بین می‌رود.

□ **آنژین وازواسپاستیک:** آنژین وازواسپاستیک (آنژین استراحتی، آنژین واریانت یا آنژین پرینزمثال)، عامل ۱۰٪ از موارد آنژین است. این آنژین به علت اسپاسم برگشت‌پذیر (معمولاً در ناحیه پلاک آتروسکلروتیک) ایجاد شده و ممکن است حتی در خواب رخ دهد. آنژین وازواسپاستیک ممکن است به آنژین ناپایدار تبدیل شود.



شکل ۲-۴. اثرات نیترات بر روی عضلات صاف عروق

متابولیت دی نیترا ته آن بوده در حالی که اثر نیتروگلیسرین زیربانی عمدتاً ناشی از داروی تغییر نیافته است.

۳- نیتروگلیسرین زیربانی به کبد نمی‌رسد و اثر آن مربوط به خودش است.

مکانیسم عمل

۱- نیترات‌ها در داخل عضله صاف به کمک آنزیم میتوکندریایی ALDH2 (آلدئید دهیدروژناز - ۲)، اکسید نیتريك (NO) آزاد می‌کنند.

۲- اکسید نیتريك، گوانیل سیکلاز محلول (سیستوپلاسمیک) را تحریک کرده که موجب افزایش cGMP می‌شود.

۳- افزایش cGMP موجب شل شدن عضلات صاف می‌شود (شکل ۲-۴).

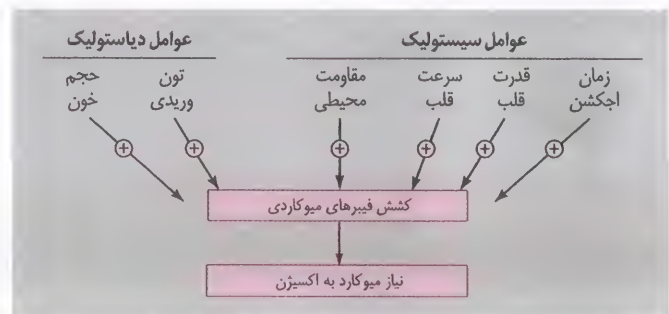
توجه! این مکانیسم عمل شبیه مکانیسم نیتروپروساید است

اثر نیترات‌ها بر روی اعضاء

● **اثرات قلبی - عروقی:** وریدها بیشترین حساسیت به نیترات‌ها را دارند، سپس شریان‌ها و در آخر آتریول‌ها که کمترین حساسیت را دارند. شل شدن عضلات صاف موجب اتساع وریدی قابل توجه و کاهش Preload و در نتیجه کاهش سایز و برون ده قلبی می‌شود. اتساع آتریول‌ها موجب افزایش Afterload و در نتیجه افزایش Ejection و کاهش بیشتر سایز قلبی شود.

۱- آنژین آتروسکلروتیک: مکانیسم اثر اصلی نیترات‌ها در درمان آنژین آتروسکلروتیک، کاهش نیاز به اکسیژن است. افزایش جریان خون کرونر از طریق عروق کلترال در ناحیه ایسکمیک، از سایر مکانیسم‌های احتمالی است. نیترات‌ها، هیچگونه اثر مستقیمی بر میوکارد ندارند.

★ **نکته** نیترات‌ها با کاهش فشارخون موجب تاکی‌کاردی رفلکسی قابل توجه و افزایش نیروی انقباضی قلب می‌شوند.



شکل ۱-۴. عوامل تعیین اکسیژن مورد نیاز قلب. هم فاکتورهای دیاستولی و هم فاکتورهای سیستولی بر میزان نیاز به اکسیژن قلب تأثیر می‌گذارند.

● **افزایش تحویل اکسیژن:** نیترات‌ها و کلسیم بلوکرها با کم کردن اسپاسم عروق در آنژین وازواسپاستیک، تحویل اکسیژن را افزایش می‌دهند. در آنژین وازواسپاستیک (پرینزمثال)، بتابلوکرها مؤثر نبوده و نباید به کار برده شوند.

روش‌های درمانی جدید

● **افزایش کارایی استفاده از اکسیژن:** گروه جدیدی از داروها موجب بهبود کارایی اکسیژن می‌شوند به این ترتیب که مصرف قلب را به جای اسیدهای چرب به طرف گلوکز سوق می‌دهند. داروهایی که با این مکانیسم عمل می‌کنند، مهارکننده‌های نسبی اکسیداسیون اسید چرب یا مهارکننده‌های pFOX بوده و شامل رانولازین و تریمتازیدین هستند.

● **توجه!** مکانیسم عمل اصلی رانولازین، مهار تأخیری جریان سدیم است. ● **کاهش تعداد ضربان قلب:** گروه دیگری از داروهای ضد آنژین، تعداد ضربان قلب (و نیاز به اکسیژن) را به طور انتخابی کاهش می‌دهند، بدون آنکه عوارض همودینامیک ایجاد کنند. این داروهای تحقیقاتی (ایوابرادین) از طریق مهار جریان (If) در پيس میکر سینوسی - دهلیزی عمل می‌کنند.

● **درمان آنژین ناپایدار:** درمان آنژین ناپایدار با آنژین پایدار متفاوت است، چرا که در آنژین ناپایدار، درمان انتخابی در اغلب بیماران، آنژیوپلاستی فوری (Myocardial revascularization) بوده و مهمترین هدف دارودرمانی در این بیماران، حل کردن لخته است.

● **یادآوری** نیترات‌ها، کلسیم بلوکرها و بتابلوکرها نیاز قلب به اکسیژن را کم می‌کنند. نیترات و کلسیم بلوکرها (و نه بتا بلوکرها) اکسیژن‌رسانی را نیز افزایش می‌دهند.

نیترات‌ها

● **فارماکوکینتیک:** نیتروگلیسرین (ماده اصلی دینامیت) مهمترین دارو در گروه نیترات‌ها بوده و در اشکال متفاوتی در دسترس است که دارای طول مدت اثر متفاوتی از ۱۰ تا ۲۰ دقیقه (در فرم زیربانی) تا ۸ تا ۱۰ ساعت (در فرم ترانس درمال) هستند.

۱- نیتروگلیسرین (گلیسرین تری نیترات) به سرعت در کبد و عضله صاف دینیترا ته شده و به دی نیترات (وازدیلاتور قوی) و سپس منونیترات (فعالیت کمتر) تبدیل می‌شود.

۲- به علت فعالیت بالای آنزیمی کبد، First-pass effect برای نیتروگلیسرین حدود ۹۰٪ است. لذا اثر نیتروگلیسرین خوراکی با واسطه

● **بیماری دوشنبه:** نیترات‌ها موجب «بیماری دوشنبه» در کارگران صنایع نظامی می‌شوند. این کارگران در طول هفته به اثر وازودیلاتوری نیترات‌ها تحمل پیدا می‌کنند ولی در تعطیلات آخر هفته این تحمل از بین می‌رود، لذا در روز اول هفته (دوشنبه) دچار سردرد، تکی‌کاردی و سرگیجه می‌شوند.

□ **تداخلات دارویی:** نیترات‌ها با سیلدنافیل (ویاگرا) که در درمان اختلالات نعوظی به کار برده می‌شود، تداخل اثر دارد. سیلدنافیل با مهار فسفودی استراز (PDE5)، تخریب cGMP در عضلات صاف را مهار کرده و موجب افزایش cGMP می‌شود. اثرات سیلدنافیل به قرار زیر هستند:

۱- موجب شل شدن عضلات صاف نعوظی و افزایش جریان خون در پنیس شده و نعوظ مؤثرتر و طولانی‌تری ایجاد می‌کند.

۲- سیلدنافیل سایر عضلات صاف عروقی را نیز شل می‌کند.

● **توجه:** نیترات‌ها (افزایش تولید cGMP) با مهارکننده‌های PDE5 (کاهش تخریب cGMP) اثر سینرژیکی داشته و ممکن است آفت خطرناک فشارخون و کاهش خون‌رسانی به ارگان‌های حیاتی رخ دهد.

● **یادآوری:** مصرف همزمان نیترات‌ها با سیلدنافیل (ویاگرا) موجب هیپوتانسیون شدید و هیپوپرفیوژن اعضاء حیاتی می‌شود.

□ **مسمومیت با سیانید:** یون سیانید به سرعت با آهن موجود در سیتوکروم اکسیداز ترکیب شده و موجب بلوک متابولیسم اکسیداتیو و مرگ سلولی می‌شود. خوشبختانه آهن موجود در مت‌هموگلوبین تمایل بیشتری برای سیانید (نسبت به آهن موجود در سیتوکروم اکسیداز) دارد.

● **توجه:** نیتريت‌ها، آهن فروس موجود در هموگلوبین را به آهن فریک تبدیل کرده و مت‌هموگلوبین تولید می‌کنند.

● **درمان مسمومیت سیانید با نیتريت‌ها:** درمان مسمومیت با سیانید به ترتیب با تجویز ۳ داروی زیر اصلاح می‌شود:

۱- استنشاق سریع آمیل نیتريت

۲- تزریق وریدی سدیم نیتريت

۳- تزریق تیوسولفات سدیم وریدی

● **درمان مسمومیت با سیانید با هیدروکسی‌کوبالامین:** هیدروکسی‌کوبالامین (شکلی از ویتامین B12) روش ارجح درمان مسمومیت با سیانید است.

□ **مثال:** ایزوسورباید دی‌نیتريت از طریق کدامیک از پیامبرهای ثانویه زیر موجب گشادی عروق می‌گردد؟ (پرانترنی - اسفند ۷۷)

- الف) دی‌آسیل گلیسرول
ب) c-AMP
ج) اپینوزیتول تری فسفات
د) c-GMP

الف) ب) ج) د)

□ **مثال:** کدامیک از موارد زیر از اثرات مستقیم یا رفلکسی نیتروگلیسرین است؟ (پره تست کاتزونگ - ترور)

- الف) کاهش ضربان قلب
ب) افزایش قدرت قلب
ج) کاهش ظرفیت وریدی
د) افزایش کشش سلول‌های میوکارد در دیاستول

الف) ب) ج) د)

□ **مثال:** اگر از یک داروی بتابلوکری برای پروفیلاکسی تجویز شود. متحمل‌ترین مکانیسم اثر آن در آنژین صدری چیست؟ (پره تست کاتزونگ - ترور)

جدول ۴-۱. اثرات نیترات به تنهایی یا به همراه بتابلوکری یا کلسیم بلوکدر آنژین صدری

نیترات به تنهایی	بتابلوکری یا کلسیم بلوکدر به تنهایی	نیترات به همراه بتابلوکری یا کلسیم
سرعت ضربان قلب	افزایش رفلکسی کاهش	کاهش
فشار شریانی	کاهش	کاهش
فشار انتهایی دیاستولی	کاهش	افزایش
قابلیت انقباض	افزایش رفلکسی کاهش	بی‌اثر یا کاهش
زمان Ejection قلب	کاهش رفلکسی افزایش	بی‌اثر
تقاضای عضله قلب	کاهش	کاهش
برای اکسیژن		

۱- اثرات نامطلوب (اثراتی که تقاضا برای اکسیژن را بالا می‌برند) با خط ایتالیک و اثرات مطلوب با خط بولد مشخص شده‌اند.

۲- آنژین وازواسپاستیک: مکانیسم عمل آن در آنژین وازواسپاستیک، رفع اسپاسم کرونر و افزایش جریان خون است.

● **اثر بر سایر اعضا:** نیترات‌ها عضلات صاف برونش‌ها، دستگاه‌گوارش و دستگاه ادراری - تناسلی را شل می‌کنند.

● **نکته:** نیتروگلیسرین وریدی که گاهی در آنژین ناپایدار استفاده می‌شود، تجمع پلاکتی را کم می‌کند.

□ **کاربردهای بالینی**

● **نیترات‌های کوتاه اثر:** درمان استاندارد درد آنژینی حاد، قرص زیرزبانی نیترات یا اسپری نیترات بوده که مدت اثر آن ۱۰ تا ۲۰ دقیقه است.

● **توجه:** مدت اثر ایزوسورباید دی‌نیتريت زیرزبانی، ۳۰ دقیقه است.

● **نیترات‌های متوسط الاثر:** نیتروگلیسرین و ایزوسورباید دی‌نیتريت خوراکی Normal-release مدت اثری در حدود ۴ تا ۶ ساعت دارد و نوع خوراکی Sustained-release مدت اثر طولانی‌تری دارد.

● **نیترات‌های طولانی الاثر:** نوع ترانس‌درمال (پماد یا برچسب پوستی) می‌تواند سطح خونی را تا ۲۴ ساعت حفظ کند. البته بعد از ۸ تا ۱۰ ساعت تحمل (Tolerance) ایجاد می‌شود و اثر دارو به سرعت بعد از این مدت کاهش می‌یابد. ● **توجه:** به علت بروز مقاومت پس از مصرف نیترات‌ها، پیج‌های نیتروگلیسرین باید پس از ۱۰ تا ۱۲ ساعت برداشته شوند تا حساسیت نسبت به دارو به حالت طبیعی برگردد.

● **نکته:** پیج جدید را می‌توان بعد از ۱۲ ساعت ریکاوری (زمان بدون پیج) به کار برد.

□ **عوارض:** شایع‌ترین عوارض نیترات‌ها، به علت دیلاتاسیون عروق بوده و عبارتند از:

● **تاکی‌کاردی رفلکسی:** به دلیل رفلکس بارورسپتورها؛ ایزوسورباید دی‌نیتريت مانند سایر نیترات‌ها، موجب تاکی‌کاردی رفلکسی می‌شود.

● **هیپوتانسیون ارتواستاتیک:** به علت دیلاتاسیون وریدها ایجاد می‌شود.

● **سردرد ضربان‌دار:** به دلیل دیلاتاسیون شریان‌های مننژ رخ می‌دهد.

● **مت‌هموگلوبینمی:** نیتريت‌ها (نه نیترات‌ها) غلظت خونی مت‌هموگلوبین را افزایش می‌دهند، لذا در مسمومیت با سیانید به عنوان آنتی‌دوت به کار می‌روند.

● **نکته:** نیترات‌ها (برخلاف نیتريت‌ها) سبب مت‌هموگلوبولینمی نمی‌شوند.

- **عوارض:** کلسیم بلوکرها، می توانند موجب یبوست، ادم اطراف تیبا، تهوع، فلاشینگ، سرگیجه (Dizziness) شوند. عوارض جدی تر، عبارتند از:
- ۱- نارسایی قلب
 - ۲- بلوک دهلیزی - بطنی (بلوک AV)
 - ۳- آفت عملکرد گره سینوسی

❗ **توجه:** شیوع عوارض جدی تر در وراپامیل بیشتر و در دی هیدروپیریدین ها کمتر است.

- **مثال:** بیمار ۵۲ ساله مبتلا به هیپرکلسترولمی، دیابت و آنژین پایدار، تحت درمان دارویی است. وی اخیراً دچار یبوست شده است. کدام دارو علت بروز آن می باشد؟
- (پرانتزنی اسفند ۹۴ - قطب ۱۰ - کشوری [دانشگاه تهران])
- | | |
|----------------|------------------|
| (الف) متفورمین | (ب) آتورواستاتین |
| (ج) وراپامیل | (د) متوپرولول |

الف ب ج د



بتا بلوکرها

□ **مکانیسم عمل:** بتا بلوکرها، کار قلب و تقاضا برای اکسیژن را کم می کنند و در نتیجه تمام بتا بلوکرها در پیشگیری از آنژین آترواسکروتنیک مؤثر هستند.

□ **اثرات:** اثرات بتا بلوکرها شامل اثرات مفید ضد آنژین (کاهش ضربان قلب، کاهش قدرت قلب و کاهش فشارخون) و اثرات نامطلوب (افزایش سایز قلب و مدت تخلیه طولانی تر) است.

□ **کاربرد بالینی:** بتا بلوکرها در حمله حاد آنژین صدری هیچ ارزشی ندارند، فقط در درمان پروفیلاکتیک آنژین استفاده می شوند. این داروها در پیشگیری از آنژین فعالیتی مؤثر بوده ولی در نوع وازواسپاستیک تأثیری ندارند.

❗ **نکته:** ترکیب بتا بلوکرها با نیترات ها مفید است، زیرا بتا بلوکرها مانع از عوارض جانبی نامطلوب نیترات ها (تاکی کاردی، افزایش قدرت قلب) می شوند.

❗ **یادآوری:** بتا بلوکرها مانند کلسیم بلوکرها و نیترات ها، کار قلب، محصول مضاعف و نیاز به اکسیژن را کاهش می دهند.

- **مثال:** بیماری با حمله آنژین صدری مراجعه می کند. کدامیک از داروهای زیر در این بیمار بی اثر است؟
- (دستیاری - اسفند ۸۶)
- | | |
|---------------------------|------------------|
| (الف) پروپرانولول | (ب) نیتروگلیسرین |
| (ج) ایزوسورباید دی نیترات | (د) نیفیدپین |

الف ب ج د

□ **مثال:** کدامیک از گزینه های زیر با جلوگیری از سگته مجدد قلبی موجب افزایش امید به زندگی می شود؟

- (پرانتزنی شهریور ۹۸ - قطب ۵ - کشوری [دانشگاه شیراز])
- | | |
|-----------------|--------------|
| (الف) آمیودارون | (ب) دیگوکسین |
| (ج) پروپرانولول | (د) وراپامیل |

الف ب ج د

- (الف) مهار تاکی کاردی در حین فعالیت
- (ب) کاهش حجم پایان سیستولی
- (ج) افزایش قدرت قلب
- (د) کاهش زمان Ejection Fraction
- توضیح: با توجه به جدول ۴-۱

الف ب ج د

- **مثال:** مصرف همزمان کدام داروی زیر با سیلدنافیل، خطر هیپوتانسیون شدید را به همراه دارد؟
- (دستیاری - مرداد ۹۹)
- | | |
|---------------------|---------------------------|
| (الف) دیگوکسین | (ب) ایزوسورباید دی نیترات |
| (ج) هیدروکلروتیازید | (د) آمیودارون |

الف ب ج د



کلسیم بلوکرها

□ **طبقه بندی:** کلسیم بلوکرها به دو گروه اصلی زیر تقسیم می شوند:

- **دی هیدروپیریدین ها:** نیفیدپین
- **غیری دی هیدروپیریدین ها:** دیلتیازم و وراپامیل
- **فارماکوکینتیک:** تمام این داروها از راه خوراکی فعال بوده و نیمه عمر آنها ۳ تا ۶ ساعت است.

□ **مکانیسم اثر:** کلسیم بلوکرها، کانال های کلسیمی نوع L را که در عضلات صاف و عضله قلبی قرار دارند، مهار می کنند.

□ **اثرات:** این داروها عروق خونی و به میزان کمتری، رحم، برونش ها و روده ها را شل می کنند.

- ۱- **دیلتیازم و وراپامیل:** تعداد ضربان و قدرت انقباض قلب را کم می کنند. این داروها، به علت بلوک هدایت وابسته به کلسیم در گره دهلیزی - بطنی (AV-node)، در درمان آریتمی های گره دهلیزی - بطنی به کار می روند.
- ۲- **نیفیدپین و سایر دی هیدروپیریدین ها:** عروق را به میزان بیشتری دیلاته می کنند. رفلکس سمپاتیک، مانع از برادی کاردی شده و حتی ممکن است موجب تاکی کاردی رفلکسی شود.

۳- تمام کلسیم بلوکرها، فشارخون را کاهش می دهند و محصول مضاعف (Double product) را در بیماران مبتلا به آنژین کاهش می دهند. منظور از محصول مضاعف، محصول حاصل از سرعت ضربان قلب و فشارخون سیستولیک است که کار قلبی را تخمین می زند.

کاربردهای بالینی

● **درمان پروفیلاکتیک آنژین فعالیتی و وازواسپاستیک:** کلسیم بلوکرها، در درمان پروفیلاکتیک هر دو نوع آنژین فعالیتی و آنژین وازواسپاستیک، مؤثر بوده و به کار برده می شوند.

● **حملات آنژین حاد:** نیفیدپین در قطع حملات آنژین حاد به کار می رود ولی استفاده از شکل سریع الاثر آن ممنوع است.

● **آنژین آترواسکروتنیک:** کلسیم بلوکرها، در ترکیب با نیترات ها در آنژین آترواسکروتنیک شدید، بسیار مؤثر هستند.

● **سایر کاربردها:** علاوه بر آنژین، هیپرتانسیون و تاکی کاردی فوق بطنی، کلسیم بلوکرها در درمان میگرن، زایمان زودرس، سگته مغزی و سندرم رینود، نیز به کار برده می شوند.

PLUS

Next Level

یادم باشد که

GUIDELINE & BOOK REVIEW

- ۱- نیترات در داخل عضله صاف به کمک آنزیم آلدهید دهیدروژناز-۲ (ALDH2)، اکسید نیتریک آزاد می‌کنند. اکسید نیتریک، گوانیل سیکلاز محلول را تحریک کرده و موجب افزایش cGMP می‌شود. افزایش cGMP موجب شل شدن عضله صاف می‌شود.
- ۲- وریدها، بیشترین حساسیت را به نیترات‌ها دارند.
- ۳- عوارض نیترات‌ها، عبارتند از:
 - الف) تاکی کاردی رفلکسی (بسیار مهم)
 - ب) هیپوتانسیون اُرتواستاتیک
 - ج) سردرد ضربان دار
 - د) بیماری دوشنبه
- ۴- نیتريت‌ها (نه نیترات‌ها) غلظت خونی مت‌هموگلوبین را افزایش می‌دهند، لذا در مسمومیت با سیانید به عنوان آنتی دوت به کار می‌روند.
- ۵- مصرف همزمان نیترات‌ها با سیلدنافیل (ویاگرا) موجب هیپوتانسیون شدید و هیپوپرفیوژن اعضاء حیاتی می‌شود (۱۰۰٪ امتحانی).
- ۶- کلسیم بلوکرها، کانال‌های کلسیمی نوع L را مهار می‌کنند.
- ۷- کلسیم بلوکرها در درمان پروفیلکتیک هر دو نوع آنژین فعالیتی و آنژین وازواسپاستیک مؤثر هستند.
- ۸- یکی از عوارض مهم کلسیم بلوکرها، پیوست است.
- ۹- بتابلوکرها در حمله حاد آنژین صدری هیچ ارزشی ندارند؛ فقط در درمان پروفیلکتیک آنژین اُرتواسکلروتیک به کار برده می‌شوند.
- ۱۰- بتابلوکرها در آنژین وازواسپاستیک (پرینزمتال) اثری ندارند.
- ۱۱- کلسیم بلوکرها و بتابلوکرها در پیشگیری از میگرن به کار برده می‌شوند.

داروهای جدیدتر

رانولازین (Ranolazine)

● مکانیسم اثر: از طریق کاهش سدیم داخل سلول قلب عمل می‌کند. کاهش سدیم داخل سلولی موجب افزایش خروج کلسیم (از طریق ناقل Na/Ca) و کاهش قدرت انقباض و کار قلب می‌شود. رانولازین متابولیسم قلب را نیز تغییر می‌دهد.

● کاربرد بالینی: این دارو در پیشگیری از آنژین اثر متوسطی دارد.

● عوارض جانبی

۱- طولانی کردن QT در ECG

۲- مهار CYP3A و 2D6

ایوابرادین (ivabradin)

● مکانیسم اثر: جریان سدیم If در گره سینوسی - دهلیزی را مهار می‌کند؛ لذا سرعت ضربان قلب و کار قلب را کم می‌کند.

● کاربرد بالینی: ایوابرادین در درمان نارسایی قلبی به کار می‌رود. این دارو همچنین به صورت Off-label به همراه بتابلوکرها در پیشگیری آنژین استفاده می‌شود.

● عوارض جانبی: برادی کاردی شدید

مثال کدامیک از داروهای ضد آنژین صدری زیر با کاهش سدیم داخل

سلولی و تسهیل خروج کلسیم از طریق مبادله‌گر سدیم - کلسیم عمل می‌کند؟ (PHD فارماکولوژی)

الف) رانولازین

ب) آمودیپین

ج) نیکوراندیل

د) نیتروگلیسرین

یک پرسش؟

تألیف هر یک از کتاب‌های سطر به سطر و سایر کتب مؤسسه فرهنگی - انتشاراتی

دکتر کامران احمدی بین ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ ساعت وقت می‌برد.

از طرفی هزینه‌های سنگین کاغذ، زینک، چاپ رنگی و صحافی در طی یکسال گذشته

۵۰٪ افزایش یافته است. به نظر شما کپی کردن این کتاب‌ها و

استفاده رایگان از آنها چه نام دارد؟

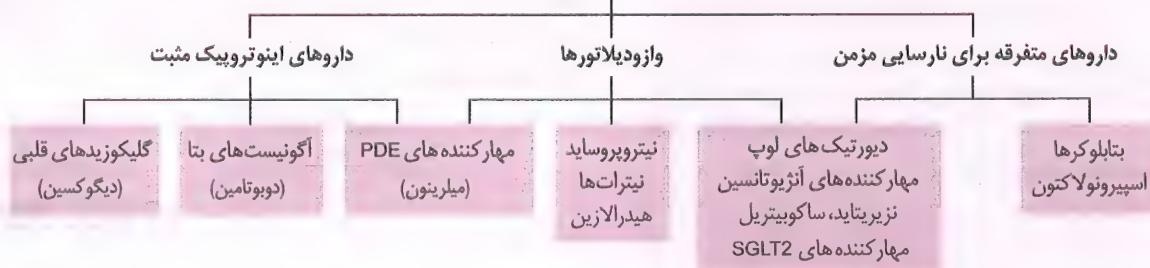
درصد سؤالات فصل ۵ در ۲۰ سال اخیر: ۲/۶۶٪

مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

- ۱- داروهایی که مرگ و میر را در نارسایی قلب کاهش می‌دهند، ۲- تداخلات دارویی دیگوکسین، ۳- مسمومیت با دیژیتال، ۴- نقش دیورتیک‌ها در درمان نارسایی قلب

Preview

داروهای مورد استفاده در نارسایی قلب



نارسایی قلبی

■ **فیزیولوژی و علائم نارسایی قلب:** نارسایی قلب یک بیماری بسیار وخیم قلبی بوده که مورثالیتی بالایی دارد. فیزیوپاتولوژی اصلی بیماری کاهش برون‌ده قلب بوده و علائم اصلی آن تنگی نفس و خستگی هستند.

■ انواع نارسایی قلبی

● **نارسایی سیستولی قلب یا نارسایی قلبی با کاهش Ejection Fraction (HFrEF):** علت بیش از $\frac{1}{3}$ موارد نارسایی قلب، کاهش قدرت انقباض قلب و کاهش Ejection fraction در حین سیستول است.

● **نارسایی دیاستولیک قلب یا نارسایی قلبی با حفظ Ejection Fraction (HFpEF):** علت نارسایی قلب در یک گروه بزرگ دیگر، سفت‌شدگی بطن و اختلال در پُرشدگی کافی در حین دیاستول است.

● **نارسایی ترکیبی سیستولی و دیاستولی:** در سایر موارد، ترکیبی از اختلال سیستولی و دیاستولی عامل نارسایی قلب است.

■ **شدت نارسایی قلبی:** شدت نارسایی قلبی براساس طبقه‌بندی انجمن قلب نیویورک (NYHA) به ۴ گروه زیر دسته‌بندی می‌شود:

● **مرحله اول:** علائم فقط با فعالیت حداکثری ایجاد می‌شوند.

● **مرحله دوم:** علائم با فعالیت مشخصی (Marked) رخ می‌دهد.

● **مرحله سوم:** علائم با فعالیت کم (Mild) ایجاد می‌شوند.

● **مرحله چهارم:** علائم شدید در هنگام استراحت وجود دارند.

■ **بیماری‌های همراه:** انفارکتوس میوکارد، هیپرتانسیون مزمن، بیماری‌های دریچه‌ای قلب، کاردیومیوپاتی‌ها و بیماری‌های عروق کرونر، بیماری‌های همراه با نارسایی قلب هستند.

■ **فیزیوپاتولوژی:** اختلال اصلی در نارسایی احتقانی قلب، کاهش قدرت انقباضی است. کاتکول آمین‌ها، آنژیوتانسین II و آلدوسترون نقش مستقیمی در فیزیوپاتولوژی نارسایی قلب دارند.

■ **پاسخ‌های جبرانی در نارسایی قلب:** پاسخ‌های جبرانی به برون‌ده قلبی کاهش یافته بسیار مهم بوده و توسط سیستم عصبی سمپاتیک و سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون تنظیم می‌شوند.

■ درمان

● **انواع داروها:** داروهایی که در درمان نارسایی قلب به کار برده می‌شوند، عبارتند از (جدول ۵-۱):

۱- دیورتیک‌ها: دفع آب و نمک

۲- مهارکننده‌های ACE: کاهش Afterload و کاهش احتباس آب و نمک



جدول ۵-۱. اهداف و مکانیسم‌های دارویی در نارسایی قلبی

کلاس دارویی	مثال	مکانیسم عمل	کاربردها
مهارکننده‌های Na/K ATPase	دیگوکسین	افزایش کلسیم یونیزه، افزایش قدرت انقباضی قلب	نارسایی مزمن
مهارکننده‌های انتقال دهنده‌های کلیوی سدیم	فورسماید، اسپرونولاکتون، سایر دیورتیک‌ها، بلوکرهای SGLT2	کاهش Preload و Afterload	نارسایی حاد و مزمن
مهارکننده‌های ACE	کابتوپریل	کاهش Preload و Afterload و کاهش Remodeling	نارسایی مزمن
بلوکرهای رسپتور آنژیوتانسین	لوزارتان		
بتابلوکر	کارودیلول	کاهش Afterload و کاهش Remodeling	نارسایی مزمن پایدار
آگونیست‌های بتا آدرنرژیک	دوبوتامین، دوپامین	افزایش کلسیم یونیزه، افزایش قدرت انقباض	نارسایی حاد
وازدیلاتورها	نیتروپروسیاید	کاهش Preload و Afterload	نارسایی حاد
مهارکننده‌های فسفودی استراز	میلرینون	وازدیلاتاسیون و افزایش قدرت انقباض	نارسایی حاد
پپتیدهای ناتریوریتیک	نزیپتاید	وازدیلاتاسیون سبب کاهش Preload و Afterload می‌شود، برخی اثرات دیورتیکی	نارسایی حاد
مهارکننده ARB + Nephilysin	ساکوبیتریل / والسارتان	افزایش BNP + اثرات ARB	نارسایی مزمن

مثال کدامیک از داروهای زیر بدون داشتن اثر اینوتروپ مثبت در درمان بیماران مبتلا به نارسایی مزمن قلب کاربرد دارد؟ (دستیاری - تیر ۱۴۰۰)

- الف) دیگوکسین
ب) دوبوتامین
ج) میلرینون
د) کارودیلول

الف) ب) ج) د)

گلیکوزیدهای قلبی

گلیکوزیدهای دیژیتال دیگر خط اول درمان نارسایی قلبی نیستند. تمام گلیکوزیدهای قلبی، یک هسته استروئیدی و یک حلقه لاکتون دارند. اکثر آنها یک واحد قندی (بخش گلیکوزید مولکول) نیز دارند.



فارماکوکینتیک و مکانیسم عمل

فارماکوکینتیک

● **دیگوکسین:** سردسته گلیکوزیدهای قلبی است.

۱- فراهمی زیستی خوراکی: ۶۰ تا ۷۵٪

۲- نیمه عمر: ۳۶ تا ۴۰ ساعت

۳- حذف دارو: کلیوی (۶۰٪) و کبدی (۴۰٪)

● **مکانیسم عمل:** دیژیتال‌ها موجب مهار Na/K ATPase (پمپ سدیم غشاء سلولی) می‌شوند؛ در نتیجه سدیم داخل سلولی افزایش یافته و در نهایت کلسیم داخل سلولی افزایش می‌یابد. کلسیم، قدرت انقباضی عضله قلب را زیاد می‌کند (شکل ۵-۱).

۳- بتابلوکرها: کاهش تحریک بیش از حد سمپاتیک

۴- وازودیلاتورها: کاهش Preload یا Afterload

۵- داروهای اینوتروپ مثبت: داروهای اینوتروپ مثبت مانند گلیکوزیدهای دیژیتال که در نارسایی سیستولیک قلب تجویز می‌گردند، موجب تحریک مستقیم انقباض قلب می‌شوند.

۶- سایر داروها: آنتاگونیست‌های آنژیوتانسین، برخی بتا بلوکرها و آنتاگونیست‌های آلدوسترون (اسپرونولاکتون و اپلرنون) نیز منافع طولانی مدتی دارند.

● **درمان نارسایی حاد قلبی:** بهترین روش درمان نارسایی حاد قلب، تجویز یک دیورتیک قوس هنله (فورسماید) است.

● **درمان نارسایی حاد قلبی شدید:** در نارسایی حاد قلبی شدید، یک داروی اینوتروپ مثبت سریع‌الاثرا (مثل بتا آگونیست‌ها یا مهارکننده‌های فسفودی استراز) و وازودیلاتورها ممکن است لازم باشد.

★ **نکته** نزیپتاید که یک شکل نوترکیب از پپتید ناتریوریتیک مغزی (BNP) است، اثرات وازودیلاتوری و دیورتیکی داشته و در درمان نارسایی حاد قلبی به شدت به آن تأکید شده است.

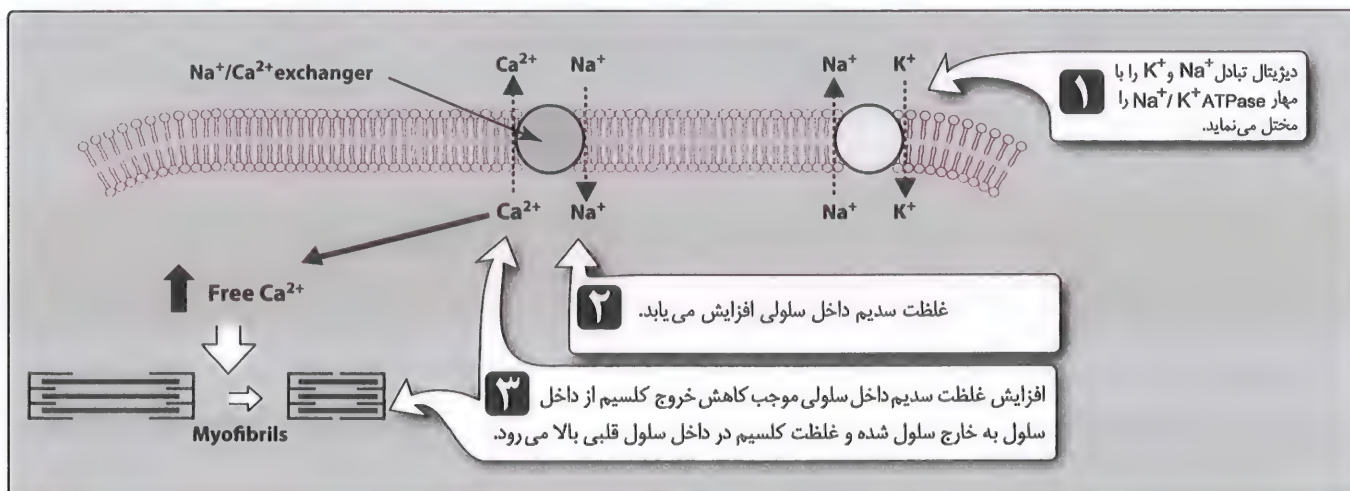
● **درمان نارسایی مزمن قلبی:** بهترین روش درمان نارسایی مزمن قلبی، دیورتیک‌ها (دیورتیک قوس هنله به اضافه اسپرونولاکتون)، همراه با مهارکننده ACE و در صورت تحمل، بتابلوکر می‌باشد. در صورت اختلال قابل توجه عملکرد سیستولی، دیژیتال ممکن است مفید باشد.

! **توجه** یک داروی ترکیبی جدید به نام ساکوبیتریل / والسارتان، اثرات افزایش BNP آندوژن و بلوک رسپتور آنژیوتانسین را با هم دارد.

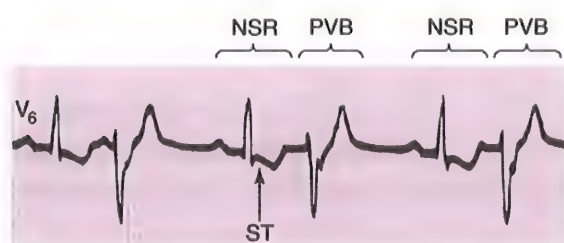
مثال کدامیک از داروهای زیر برای کنترل CHF حاد و مزمن هر دو کاربرد دارد؟ (پراترنی - شهریور ۱۴۰۰)

- الف) دوبوتامین
ب) لوزارتان
ج) فورسماید
د) اپلرنون

الف) ب) ج) د)



شکل ۵-۱. مکانیسم عمل کلیکوزیدهای قلبی (دیگوکسین) در درمان نارسایی سیستم قلب



شکل ۵-۲. ECG یک ریتم Bigeminy در اثر مصرف دیژیتال را نشان می دهد. کمپلکس های NSR، ریتم سینوسی طبیعی هستند و کمپلکس های PVB حاکی از ضربانات Premature بطنی می باشند.

مثال کدامیک از موارد زیر از اثرات یک دوز درمانی دیگوکسین است؟
(پراترنی اسفند ۹۷ - قطب ۴ کشوری / دانشگاه اهواز)

- الف) کاهش سرعت هدایت در گره AV
ب) تاکی کاردی بطنی (VT)
ج) هیپوکالمی
د) هیپرکالمی

الف ب ج د

مثال آتروپین کدامیک از اثرات دیگوکسین را به طور کامل مهار می کند؟
(پراترنی اسفند ۹۵ - قطب ۱ کشوری / دانشگاه گیلان و مازندران)

- الف) افزایش فاصله PR
ب) کاهش اشتها
ج) سردرد
د) تاکی کاردی

الف ب ج د

کاربردهای بالینی

نارسایی احتقانی قلب: دیژیتال، یک اینوتروپ مثبت است. دیژیتال اگرچه عملکرد قلب و علائم را بهتر می کند، ولی طول عمر را افزایش نمی دهد.

اثرات قلبی

اثرات مکانیکی: این داروها با افزایش قدرت انقباضی قلب اثرات مکانیکی زیر را دارند:

- ۱- افزایش Ejection Fraction بطنی
- ۲- کاهش اندازه پایان سیستمی و پایان دیاستولی
- ۳- افزایش برون ده قلب
- ۴- افزایش خونرسانی کلیوی

اثرات الکتریکی

اثرات زودرس

۱- افزایش فاصله PR (در اثر کاهش سرعت هدایت دهلیزی - بطنی) و صاف شدن موج T در ECG به صورت شایع مشاهده می شود.
توجه! اثر دیگوکسین بر روی دهلیزها و گره دهلیزی - بطنی، پاراسمپاتیک (کنترل شده توسط عصب واگ) بوده و بوسیله آتروپین به طور نسبی بلوک می شود.

۲- افزایش زمان تحریک ناپذیری گره AV در فلوتر یا فیبریلاسیون دهلیزی بسیار مهم بوده زیرا تعیین کننده سرعت ضربان بطنی است. اثر دیژیتال، کاهش سرعت ضربان بطنی است.

اثرات تأخیری: کوتاه شدن فاصله QT، معکوس شدن موج T و پائین افتادن قطعه ST نیز ممکن است به طور تأخیری رخ دهد.

عوارض: اثرات دیررس الکتریکی شامل اتوماتیسیته و ایجاد آریتمی می باشد.

اتوماتیسیته: افزایش اتوماتیسیته به علت افزایش کلسیم داخل سلولی، مهم ترین تظاهر مسمومیت با دیژیتال است.

آریتمی: اکستراسیستول، تاکی کاردی و فیبریلاسیون از آریتمی های ایجاد شده در اثر مسمومیت با دیژیتال است. در بطن، اکستراسیستول به صورت ضربانات بطنی زودرس (PVBs) مشاهده می شود. هنگامی که به ازای یک ضربه بطنی طبیعی، یک PVB به صورت ۱ به ۱ وجود داشته باشد به آن ریتم Bigeminy گفته می شود (شکل ۵-۲).

جدول ۵-۲. اثرات گلیکوزیدهای قلب بر روی عملکرد الکتریکی قلب

Variable	Tissue		
	Atrial Muscle	AV Node	Purkinje System, Ventricles
Effective refractory period	↓ (PANS)	↑ (PANS)	↓ (Direct)
Conduction velocity	↑ (PANS)	↓ (PANS)	Negligible
Automaticity	↑ (Direct)	↑ (Direct)	↑ (Direct)
Electrocardiogram before arrhythmias	Negligible	↑ PR interval	↓ QT interval; T-wave inversion; ST-segment depression
Arrhythmias	Atrial tachycardia, fibrillation	AV nodal tachycardia, AV blockade	Premature ventricular beats, bigeminy, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation

AV, atrioventricular; PANS, parasympathomimetic actions; direct, direct membrane actions.



مسمومیت با دیژیتال

❑ **فارماکوکینیک:** دیگوکسین پنجره درمانی باریکی دارد. لذا دوز آن باید به دقت مشخص شود. حداقل غلظت مؤثر دیگوکسین ۱ ng/ml است. کلیرانس طبیعی دیگوکسین در یک فرد ۷۰ کیلوگرمی، ۷ لیتر در ساعت بوده و حجم توزیع آن در یک فرد ۷۰ کیلوگرمی، ۵۰۰ لیتر و فراهمی زیستی آن ۷۰٪ است.

❑ **علائم بالینی:** علائم اصلی مسمومیت با دیژیتال عبارتند از: آریتمی، تهوع، استفراغ، اسهال، و ندرتاً کانفیوژن یا توهم و اختلالات بینایی

● **مسمومیت مزمن:** مسمومیت مزمن، به علت تجمع کلسیم در سلول قلبی ایجاد شده و موجب اتوماتیسیته و آریتمی می شود.

● **مسمومیت حاد و شدید:** مسمومیت حاد (به علت خودکشی یا استفاده بیش از حد تصادفی) موجب افت عملکرد قلب شده و به ایست قلبی منجر می شود.

درمان

● **اصلاح کمبود پتاسیم یا منیزیم:** مسمومیت خفیف را با حذف یک یا دو دوز دیژیتال و تجویز مکمل خوراکی یا تزریقی پتاسیم، می توان درمان نمود. هیپومنیزیمی نیز (در صورت وجود) باید درمان شود.

❑ **توجه:** در مسمومیت حاد شدید (مثلاً در خودکشی)، هیپرکالمی شدید ایجاد می شود و نباید مکمل پتاسیمی تجویز شود.

● **داروهای ضد آریتمی:** اگر اتوماتیسیته قابل توجه باشد و به پتاسیم پاسخ ندهد، داروهای ضد آریتمی مؤثر خواهند بود.

۱- داروهای بی که قدرت انقباض قلب را مختل نکنند (مثل لیدوکائین یا فنی توئین)، ارجح هستند.

۲- پروپرانولول نیز مؤثر است.

۳- در مسمومیت حاد، تمام سلول های ضربان ساز قلب مهار می شوند و در این بیماران داروهای ضد آریتمی خطرناک بوده و ممکن است کارگذاری پیس میکر لازم باشد.

● **آنتی بادی های ضد دیگوکسین:** آنتی بادی های ضد دیگوکسین [قطعات Fab، دیژیابیند (Digibind)]، بسیار مؤثر هستند. داروی انتخابی در مسمومیت شدید با داروهای دیژیتال، آنتی بادی های ضد دیگوکسین هستند.

به علت طولانی بودن نیمه عمر گلیکوزیدها، این داروها در بدن تجمع یافته و باید دقیقاً مانیتور شوند.

❑ **توجه:** سایر داروها (دیورتیک ها، مهارکننده های ACE و وازودیلاتورها) ممکن است اثربخشی یکسان و عوارض کمتری داشته و طول عمر بیمار را افزایش دهند.

❑ **فیبریلاسیون دهلیزی:** دیژیتال با کاهش سرعت هدایت قلبی یا افزایش دوره تحریک ناپذیری گره AV در کنترل فلوتر و فیبریلاسیون دهلیزی اثرات مفیدی دارد، به طوری که سرعت بطنی را کنترل می کند. اثرات پاراسمپاتیکی دیژیتال موجب این اثر درمانی می شود.

❑ **توجه:** داروهای جایگزین جهت کنترل سرعت قلب شامل بتابلوکرها و کلسیم بلوکرها هستند، هر چند این داروها ممکن است اثرات اینوتروپیک منفی داشته باشند.



تداخلات

❑ **کینیدین:** کینیدین، کلیرانس دیگوکسین را کاهش داده و لذا سطح دیگوکسین را بالا می برد.

❑ **توجه:** آمیودارون و وراپامیل نیز چنین اثری را دارند. ولی تداخل با آنها، اهمیتی ندارد.

هیپوکالمی، هیپومنیزیمی و هیپرکلسمی: توکسیسیته دیگوکسین به ویژه آریتمی زایی آن به وسیله هیپوکالمی، هیپومنیزیمی و هیپرکلسمی تشدید می شود.

۱- دیورتیک های قوس هنله و تیازیدها، ممکن است پتاسیم سرم را کاهش داده و موجب مسمومیت با دیژیتال شوند.

۲- استفراغ ناشی از دیژیتال، منیزیم سرم را کاهش داده و سبب مسمومیت با دیژیتال می شود.

❑ **مثال:** کدامیک از موارد زیر موجب افزایش سمیت دیگوکسین می شود؟

(دستیاری - اردیهشت ۹۷)

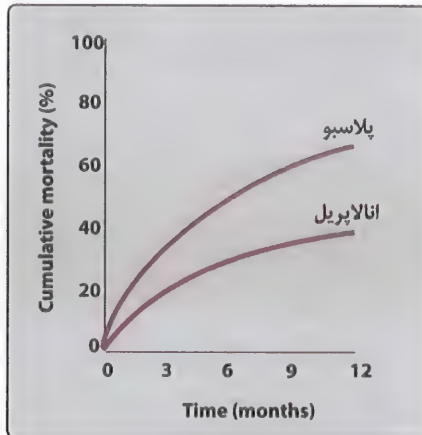
(ب) هیپرکالمی

(د) هیپرناترمی

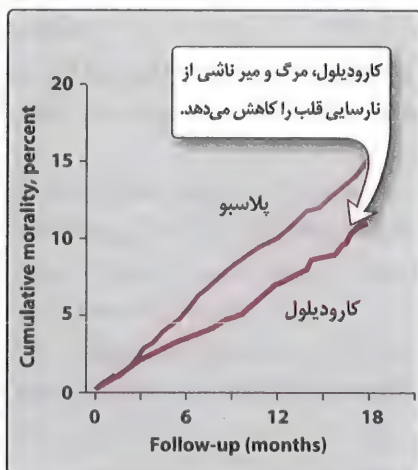
(الف) هیپومنیزیمی

(ج) هیپرکلسمی

(الف) (ب) (ج) (د)



شکل ۳-۵. مهارکننده‌های ACE مثل انالپرل، میزان مرگ و میر ناشی از نارسایی قلب را کاهش می‌دهند.



شکل ۳-۵. بتابلوکرها مثل کارودیلول میزان مرگ و میر ناشی از نارسایی قلب را کاهش می‌دهند.

آگونیست‌های انتخابی β_1

کاربرد بالینی

- ۱- دوپامین و دوبوتامین در نارسایی حاد قلب که عملکرد سیستولی قلب به شدت کاهش یافته، مفید هستند.
- ۲- این داروها در نارسایی مزمن قلب به علت تولهانس، عدم کارایی در فرم خوراکی و اثرات شدید آریتموژنیک، توصیه نمی‌شوند.

بتابلوکرها

- **نارسایی مزمن قلب:** بتابلوکرها (کارودیلول، لابتولول، متوپرولول)، پیشرفت نارسایی مزمن قلب را کند می‌کنند (شکل ۴-۵).
- ★ **نکته‌ای بسیار مهم:** چند داروی بتابلوکر از جمله کارودیلول و متوپرولول طول عمر بیماران مبتلا به نارسایی قلب را افزایش می‌دهند، هر چند اثر اینوتروپیک منفی دارند.

★ **نکته‌ای بسیار مهم و ۱۰۰٪ امتحانی:** در مسمومیت حاد و شدید ناشی از دیژیتال (خودکشی)، دپرسیون قلبی موجب ایست قلبی می‌شود. در این بیماران معمولاً هیپرکالمی قابل توجهی وجود داشته و لذا نباید پتاسیم تجویز شود. همچنین در این بیماران نباید از داروهای ضدآریتمی استفاده کرد.

سایر داروهای مورد استفاده در نارسایی احتقانی قلب

دیورتیک‌ها

■ **اهمیت:** دیورتیک‌ها خط اول درمان هم برای نارسایی سیستولیک و هم برای نارسایی دیاستولیک قلب هستند و اغلب قبل از دیژیتال و سایر داروها استفاده می‌شوند.

■ **فورسماید:** فورسماید، در کاهش احتقان ریه و ادم شدید در نارسایی حاد قلب و نارسایی مزمن متوسط و شدید، مفید است.

■ **تیازیدها:** تیازیدها (مثل هیدروکلروتیازید)، در درمان نارسایی مزمن خفیف به کار می‌روند.

■ **دیورتیک‌های آنتاگونیست آلدوسترون:** اسپرونولاکتون و اپرنون فواید درازمدت خوبی داشته و موجب کاهش مرگ و میر در نارسایی مزمن قلب می‌شوند.

■ **مهارکننده‌های SGLT-2:** این داروها (مثل امپاگلیفلوزین) موجب مهار بازجذب سدیم و گلوکز در توبول‌های پروگزیمال کلیه می‌شوند. مهارکننده‌های SGLT-2 در درمان دیابت نوع ۲ تأیید شده‌اند و موجب کاهش مرگ ناشی از حوادث قلبی - عروقی و بستری در بیمارستان به علت نارسایی قلبی در دیابت نوع ۲ می‌شوند.

■ **مثال:** خانمی ۵۵ ساله با انفارکتوس بطن چپ دچار نارسایی شدید حاد قلب و ادم ریوی واضح شده است، کدامیک از داروهای زیر کمک‌کننده است؟ (پرانترنی میان دوره - تیر ۹۷)

- الف) مینوکسیدیل
ب) دیگوکسین
ج) اسپرونولاکتون
د) فورسماید

(الف) ب ج د

آنتاگونیست‌های آنژیوتانسین

■ **مزایا:** این داروها، موربیدیته و مرگ‌ومیر ناشی از نارسایی مزمن قلب را کاهش می‌دهند (۱۰۰٪ امتحانی) (شکل ۳-۵).

■ **مکانیسم عمل:** این داروها، ترشح آلدوسترون، احتباس آب و نمک و مقاومت عروقی را کاهش می‌دهند.

انواع

- **مهارکننده‌های ACE:** کاپتوبریل
- **آنتاگونیست‌های رسپتور آنژیوتانسین II:** لوزارتان
- **کاربرد:** آنتاگونیست‌های آنژیوتانسین به همراه دیورتیک‌ها، به عنوان خط اول درمان نارسایی مزمن قلب به کار برده می‌شوند.

نکته گاهی نارسایی مزمن قلب پاسخ مطلوبی به وازودیلاتورهای خوراکی (مانند هیدرالازین یا ایزوسورباید دی نیترات یا هر دو) داده و این ترکیب موجب کاهش مرگ ناشی از نارسایی قلبی در آمریکایی‌های آفریقایی تبار شده است.

توجه کلسیم بلوکرها مثل وراپامیل در درمان نارسایی قلب هیچ نقشی ندارند.

مثال کدامیک از داروهای زیر موجب افزایش BNP آندوژن و بلوک رستپورهای آنژیوتانسین می‌شود؟

- (الف) فورسماید
(ب) لوزارتان
(ج) نزیتریتاید
(د) ساکوبیتریل

الف ب ج د

PLUS

Next Level

یادم باشد که

GUIDELINE & BOOK REVIEW

- ۱- دیژیتال با مهار Na/K ATPase موجب افزایش سدیم و کلسیم داخل سلولی می‌شوند. با افزایش کلسیم در داخل سلول‌های قلبی، قدرت انقباضی قلب افزایش می‌یابد.
- ۲- اثرات زودرس الکتریکی دیگوکسین (دیژیتال)، عبارتند از:
 - الف) افزایش فاصله PR
 - ب) افزایش مدت تحریک ناپذیری گره AV
 - ج) صاف شدن موج T و در نهایت معکوس شدن موج T
 - د) کوتاه شدن فاصله QT و پائین افتادن قطعه ST
- ۳- اثرات دیگوکسین بر روی دهلیزها و گره دهلیزی - بطنی، پاراسمپاتیکی بوده و توسط آتروپین به طور نسبی بلوک می‌شوند.
- ۴- افزایش آتوماتیسیته به علت افزایش کلسیم داخل سلولی، مهمترین تظاهر توکسیسته دیژیتال است.
- ۵- دیگوکسین یک داروی اینوتروپ مثبت بوده ولی طول عمر مبتلایان به نارسایی قلب را افزایش نمی‌دهد (۱۰۰٪ امتحانی).
- ۶- داروهایی که با دیگوکسین تداخل عمل دارند، سطح آنرا بالا می‌برند، عبارتند از:
 - الف) کینیدین (مهم‌ترین)
 - ب) آمیودارون
 - ج) وراپامیل
- ۷- عواملی که ریسک مسمومیت با دیگوکسین را بالا می‌برند، عبارتند از:
 - الف) هیپوکالمی، هیپومنیزیمی و هیپرکلسمی
 - ب) دیورتیک‌های قوس هنله و تیازیدها
- ۸- علامت اصلی مسمومیت با دیژیتال، آریتمی است. اکستراسیستول، تاکی‌کاردی، فیبریلاسیون و ریتم Bigeminy از آریتمی‌های ایجاد شده در مسمومیت با دیژیتال هستند.

نارسایی حاد قلب: بتابلوکرها در نارسایی حاد قلب، هیچ ارزشی ندارند و در صورت وجود اختلال سیستولیک قابل توجه ممکن است مضر باشند (۱۰۰٪ امتحانی).

مثال کدامیک از داروهای زیر علی‌رغم داشتن اثرات اینوتروپیک منفی، موجب افزایش طول عمر در یک بیمار مبتلا به نارسایی مزمن قلبی می‌شود؟

- (الف) فورسماید
(ب) دیگوکسین
(ج) انالاپریل
(د) کارودیلول

الف ب ج د

مهارکننده‌های فسفودی استراز

انواع

- ۱- نماینده اصلی این گروه، میلرینون بوده که زیاد به کار برده نمی‌شود.
- ۲- تتوفیلین (به شکل نمک، آمینوفیلین) در گذشته به صورت رایج در درمان نارسایی قلب استفاده می‌گردید.

مکانیسم عمل

- ۱- این داروها تخریب cAMP توسط فسفودی استراز را مهار کرده و کلسیم داخل سلولی را افزایش می‌دهند.
 - ۲- این داروها، همچنین موجب وازودیلاتاسیون می‌شوند.
 - ۳- در دوزهای بالا، این داروها ممکن است موجب افزایش حساسیت پروتئین‌های انقباضی به کلسیم شوند ولیکن موجب آریتمی نیز می‌گردند.
- کنترااندیکاسیون:** این داروها، نباید در نارسایی مزمن قلب استفاده شوند، زیرا مورتالیتی و موریبدیتی را افزایش می‌دهند.

وازدیلاتورها

نارسایی حاد و شدید قلبی: وازودیلاتورها مانند نیتروپروساید یا نیتروگلیسرین در درمان نارسایی حاد و شدید همراه با احتقان مؤثر بوده و موجب کاهش اندازه قلب و بهبود کارایی آن می‌شوند. این داروها، به ویژه زمانی که افزایش Afterload علت اصلی نارسایی است (مثلاً فشارخون بالای پایدار در فردی که اخیراً MI کرده است) بسیار مؤثر هستند.

ANP و BNP: پپتید ناتریتیک دهلیزی (ANP) و پپتید ناتریتیک مغزی (BNP) از دهلیز قلبی و سایر بافت‌ها آزاد شده و سطح سرمی آنها در نارسایی قلبی افزایش می‌یابد.

● کاربرد بالینی: از سطح سرمی BNP جهت بررسی میزان نارسایی قلب و مانیتورینگ پاسخ به درمان استفاده می‌شود.

● نزیتریتاید: فرم تجاری BNP است و اکثراً موجب وازودیلاتاسیون شده و دفع ادراری سدیم را هم بالا می‌برد. این دارو به صورت انفوزیون وریدی مداوم استفاده می‌شود و فقط جهت نارسایی حاد قلب به کار برده می‌شود. نزیتریتاید، نفروتوکسیک بوده لذا در صورت مصرف باید عملکرد کلیه کنترل شود.

● ساکوبیتریل: آنزیم Neprilysin موجب غیرفعال شدن پپتیدهای ناتریتیک می‌شود. این آنزیم همچنین آنژیوتانسین II و برادی‌کینین را غیرفعال می‌کند. ساکوبیتریل، یک مهارکننده Neprilysin بوده و به صورت ترکیبی با والسارتان به کار برده می‌شود. ترکیب ساکوبیتریل / والسارتان موجب افزایش طول عمر و کاهش بستری در نارسایی شدید قلب می‌شود.

۱۳- چند داروی بتابلوکر از جمله کارودیلول و متوپرولول طول عمر بیماران مبتلا به نارسایی قلب را افزایش می دهند، هر چند اثر اینوتروپیک منفی دارند.

۱۴- در نارسایی حاد قلب، بتابلوکرها هیچ ارزشی نداشته و حتی ممکن است مضر باشند.

۱۵- ترکیب ساکوبیتریل / والسارتان موجب افزایش طول عمر و کاهش بستری در نارسایی شدید قلب می شود.

۱۶- کلسیم بلوکرها مثل وراپامیل در درمان نارسایی قلب هیچ نقشی ندارند.

۹- در درمان مسمومیت حاد و شدید ناشی از دیگوکسین (خودکشی)، دو اقدام نباید انجام شود:

الف) تجویز پتاسیم

ب) تجویز داروی های ضدآریتمی

۱۰- هم در نارسایی سیستولیک و هم در نارسایی دیاستولیک قلب،

خط اول درمان دیورتیک ها (فورسماید) هستند.

۱۱- فورسماید در کاهش سریع احتقان ریه و ادم شدید در نارسایی حاد قلب و نارسایی مزمن متوسط و شدید، مفید است.

۱۲- کاپتوپریل، کارودیلول، انالاپریل و اسپیرنونلاکتون، مرگ و میر را در نارسایی قلب کاهش می دهند.

آشنایی اجمالی با آزمون های آنلاین مؤسسه

چرا باید در آزمون شرکت کرد؟

۱. تا وقتی که افراد در آزمون شرکت نکنند، درس خواندن آنها منظم نمی شود.
۲. آزمون سبب می شود فرد تخمینی از وضعیت خود به دست آورد.

در چه آزمون آزمایشی باید شرکت کرد؟

۱. شرکت در آزمونی که سوالات آن استاندارد و با امتحان پرائمرنی و دستیاری شبیه سازی نشده باشد، فقط اتلاف وقت است؛ لذا باید در آزمون هایی شرکت نمود که سوالات آن استاندارد و با آزمون پرائمرنی و دستیاری شبیه سازی شده باشد.
۲. تعداد آزمون ها نباید آنقدر زیاد باشد که وقت برای خواندن کم باشد و فرد دچار اضطراب شود و نه آنقدر کم که فرد فاصله بین دو آزمون را گم کند.

شرکت کردن در آزمون های یک مؤسسه بهتر است یا چند مؤسسه؟

شرکت کردن در آزمون های بیش از یک مؤسسه به علت برنامه متفاوتی که دارند، اثر معکوس داشته و به جای پیشرفت، موجب بی نظمی در برنامه مطالعاتی و سردرگمی می گردد، لذا بهتر است هر داوطلب فقط در آزمون یک مؤسسه شرکت نماید.

چگونه باید برای آزمون آماده شد؟

۱. براساس برنامه آزمون ها، نحوه درس خواندن و زمان بندی خود را مشخص نمایید.
۲. اختصاص زمان مناسب برای هر درس
۳. تهیه یک برنامه ریزی دقیق زمان بندی شده برای هر روز

ارزیابی پس از آزمون چیست؟

۱. بعد از آزمون کار اصلی داوطلبان تازه شروع می شود تا بفهمند که در چه درسی ضعف داشتند و بر روی چه دروسی تسلط داشته اند.
۲. حتماً همان روز آزمون باید تک تک سوالات را بررسی نموده و موارد زیر را مشخص کنید:

الف) تعداد سوالات "درست" ب) تعداد سوالات "غلط" ج) تعداد سوالات "نزده"

۳. ارزیابی آزمون موجب تکمیل فرآیند آموزش و یادگیری می شود. افراد با کشف ایرادات خود می توانند به تدریج تمام مشکلات و نقائصی که در نحوه مطالعه خود داشته اند را مرتفع سازند و از طرفی با بررسی پاسخ صحیح سوالات غلط و نزده، آهسته آهسته به دانش خود اضافه نمایند.

۴. برای ارزیابی دقیق وضعیت خود باید نسبت تعداد سوالات غلط به تعداد صحیح را از فرمول روبرو به دست آورید:

تعداد غلط
تعداد صحیح

الف) اگر این نسبت کمتر از ۱۵٪ باشد، وضعیت بسیار خوبی دارید چراکه یکی از مهمترین مشکلات افرادی که در امتحان پذیرش دستیار، نمره مورد نظر خود را نمی آورند، بالا بودن این نسبت است که در نهایت موجب کاهش شدید نمره آنها خواهد شد.

ب) اگر این نسبت بین ۱۵ تا ۲۵٪ باشد، وضعیت شما خوب نبوده و باید تلاش کنید تا در آزمون های بعدی با تسلط بیشتر بر مطالب، این وضعیت را اصلاح کنید.

ج) اگر این نسبت بیشتر از ۲۵٪ باشد، وضعیت اصلاً خوب نیست.

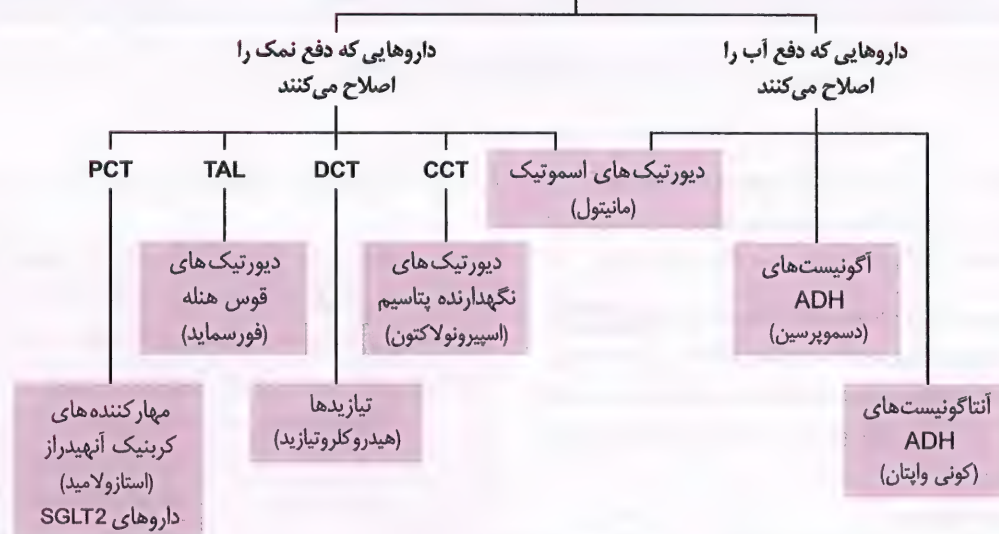
درصد سؤالات فصل ۶ در ۲۰ سال اخیر: ۳/۷۹٪

مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

- ۱- کاربردها و عوارض استازولامید، ۲- دیورتیک‌های قوس هنله و تیازیدی، ۳- عوارض دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم، ۴- آنتاگونیست‌های ADH، ۵- آنتاگونیست‌های SGLT2

Preview

داروهای مورد استفاده در اختلالات کلیوی



● TAL = شاخه صعودی قوس هنله
● PCT = توبول پیچیده پروگزیمال
● CCT = توبول جمع‌کننده کورتیکال
● DCT = توبول کمپلکس دیستال

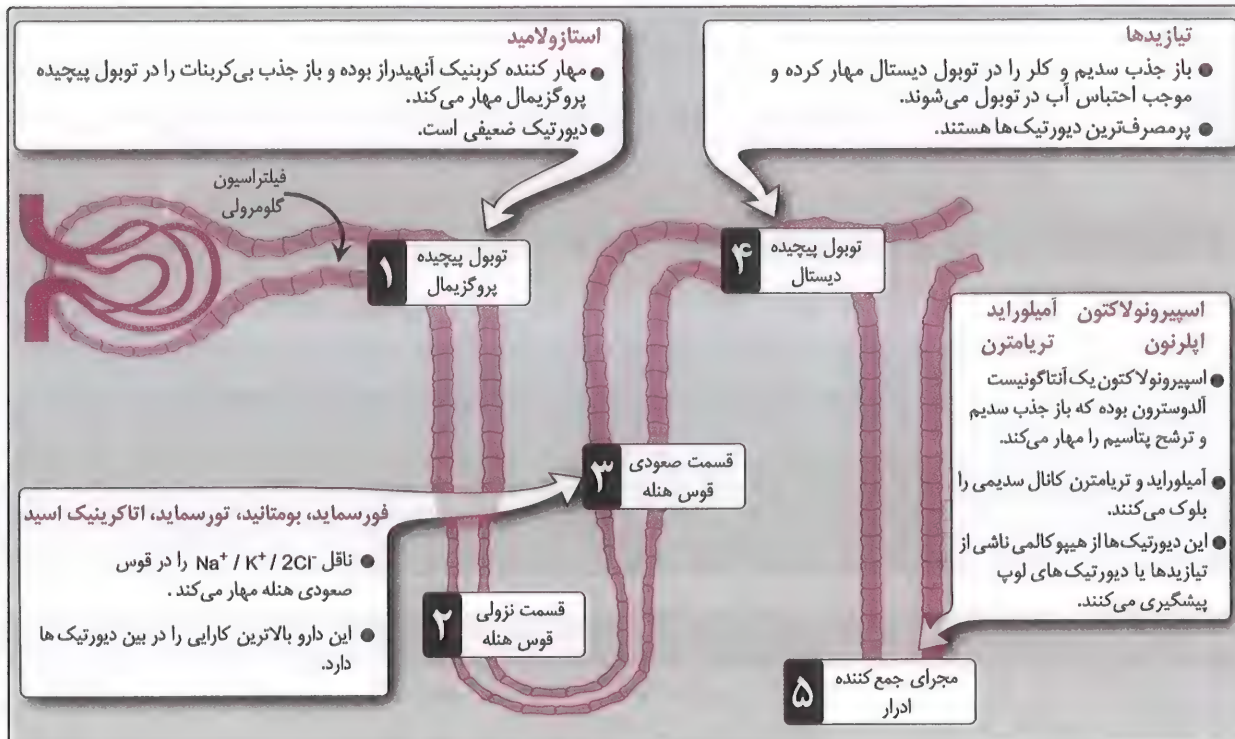
اثرات

- **اثرات کلیوی:** اصلی‌ترین اثر کلیوی این داروها، دیورزی بی‌کربنات بوده و در نتیجه، اسیدوز متابولیک ایجاد می‌شود. دفع پتاسیم، به دلیل ورود بیشتر سدیم به لوله جمع‌کننده کورتیکال (CCT)، افزایش می‌یابد. اثر دیورتیکی استازولامید در عرض ۲ تا ۳ روز خودبه‌خود محدود می‌شود.
- **اثرات چشمی:** ترشح بی‌کربنات توسط اپی‌تلیوم مزگانی به مایع زلالیه کم شده و فشار چشم کاهش می‌یابد.
- **اثرات CNS:** ترشح بی‌کربنات توسط شبکه کورویید به CSF کاهش یافته و موجب اسیدوز در CSF می‌شود. اسیدوز CSF موجب هیپرونتیلیاسیون می‌گردد. از این خاصیت استازولامید در درمان بیماری کوهستان استفاده می‌شود.



مهارکننده‌های آنزیم کربنیک آنهیدراز

- **انواع:** سردسته این گروه، استازولامید است. این داروها، از سولفونامید مشتق می‌شوند.
- **مکانیسم عمل:** کربنیک آنهیدراز، آنزیمی است که برای باز جذب بی‌کربنات در توبول پیچیده پروگزیمال لازم است. کربنیک آنهیدراز در بافت‌های دیگر بدن نیز وجود داشته و در ترشح مایع CSF و زلالیه نقش مهمی دارد.
- **مکانیسم عمل استازولامید، مهار آنزیم کربنیک آنهیدراز در توبول پیچیده پروگزیمال (PCT) است.** استازولامید همچنین کربنیک آنهیدراز را در تمام بافت‌های بدن مهار می‌کند.



شکل ۶-۱. محل اثر دیورتیک‌های مختلف

تداخلات دارویی: این داروها با سایر داروهای سولفونامیدی (مثل سایر دیورتیک‌های سولفونامیدی، پائین آورنده‌های قند خون و آنتی‌بیوتیک‌های سولفونامیدی)، واکنش آلرژنی متقاطع دارند.

مثال یک کوهنورد ۴۵ ساله، در یک برنامه صعود یک روزه به قله دماوند مبتلا به علائم کوه‌گرفتگی شامل ضعف، سردرد، تهوع و ادم ریوی شده و مجبور به بازگشت گردیده است. برای اینکه در صعود بعدی مجدداً دچار چنین عارضه‌ای نشود، استفاده از کدام دارو را برای وی تجویز می‌کنید؟

(دستیاری - اردیبهشت ۹۵)

- (الف) سالبوتامول (ب) بکلومتازون
(ج) استازولامید (د) فکسوفنادین

الف ب ج د

مثال یک مرد ۷۰ ساله بازنشسته با سابقه نارسایی مزمن قلب که دیگوکسین و فورسماید مصرف می‌کند به علت استفراغ، نارسایی قلب حاد جبران نشده بستری شده است. این بیمار ادم محیطی شدید و آنکالوز متابولیک دارد، کدام دارو زیر را برای این بیمار مناسب‌تر است؟

(پره‌تست کاتزونگ - ترویر)

- (الف) استازولامید (ب) اپلرون
(ج) هیدروکلرتیازید (د) تولوپتان

الف ب ج د

توجه! اثرات چشمی و CSF استازولامید برخلاف اثر دیورتیک آن، خود محدود شونده نیستند.

کاربردهای بالینی: کاربردهای اصلی استازولامید، عبارتند از:

- **گلوکوم حاد و شدید:** استازولامید به صورت تزریقی، در درمان گلوکوم حاد شدید به کار برده می‌شود. استازولامید را همچنین می‌توان به صورت خوراکی تجویز کرد. **دورزولامید و برینزولامید** ترکیبات موضعی مهارکننده کربنیک آنهیدراز بوده که به صورت قطره چشمی تجویز می‌گردند.
- **بیماری حاد کوهستان:** استازولامید، برای پیشگیری از بیماری حاد کوهستان (High-altitude sickness) نیز به کار برده می‌شود.
- **به عنوان دیورتیک:** زمانی از این داروها به عنوان دیورتیک استفاده می‌شود که ادم همراه با آنکالوز متابولیک شدید وجود داشته باشد.

عوارض: عوارض مهارکننده‌های کربنیک آنهیدراز، عبارتند از:

۱- اسیدوز متابولیک

۲- خواب‌آلودگی و پاراستزی: خواب‌آلودگی و پاراستزی از عوارض شایع متعاقب درمان خوراکی هستند.

۳- سنگ‌های کلسیمی: این داروها با قلیایی کردن ادرار موجب رسوب کلسیم و ایجاد سنگ‌های کلسیمی می‌شوند.

۴- آنسفالوپاتی کبدی: بیماران مبتلا به اختلالات کبدی، مقادیر زیادی آمونیاک را به صورت یون آمونیوم دفع می‌کنند. اگر استازولامید تجویز شود، قلیایی شدن ادرار از تبدیل آمونیاک به آمونیوم جلوگیری نموده و موجب هیپرآمونمی می‌شود. هیپرآمونمی موجب آنسفالوپاتی کبدی می‌شود.

۵- اتلاف پتاسیم و فسفر: مهارکننده‌های آنزیم کربنیک آنهیدراز ممکن است موجب اتلاف پتاسیم و فسفر شوند.

جدول ۶-۱. تغییرات الکترولیتی ناشی از دیورتیک‌ها

نوع	مقدار در ادرار			pH بدن
	K	NaHCO ₃	NaCl	
مهارکننده‌های کربنیک آنهیدراز	^a ↑	^a ↑↑↑	^a ↑	اسیدوز ^b
دیورتیک‌های قوس هنله	↑	-	↑↑↑↑	آلکالوز
تiazیدها	↑	-و-↑	↑↑	آلکالوز
دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم	↓	-	↑	اسیدوز

a- خود محدود شونده (۲ تا ۳ روز) است.

b- خود محدود شونده نیست.

(ج) افزایش فشار عروق پلومونر

(د) افزایش حجم خون

الف ب ج د

مثال کدامیک از دیورتیک‌های زیر در هیپرکلسمی حاد به کار برده می‌شود؟ (PHD فارماکولوژی)

- الف) هیدروکلروتیازید
ب) فورسماید
ج) استازولامید
د) مانیتول

الف ب ج د

مثال کدامیک از داروهای زیر موجب هیپوکالمی می‌شود؟ (پراترنی اسفند ۹۴ - قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])

- الف) تریامترن
ب) اسپیرنولاکتون
ج) کاپتوپریل
د) فورسماید

الف ب ج د

دیورتیک‌های تیازیدی

انواع: سردسته این گروه، هیدروکلروتیازید است. تمام داروهای این گروه، از مشتقات سولفونامیدی هستند.

طول مدت اثر: طول مدت اثر تیازیدها، ۶ تا ۱۲ ساعت بوده که از دیورتیک‌های قوس هنله بیشتر است.

نحوه مصرف

۱- تیازیدها به صورت خوراکی مصرف می‌شوند.

۲- کلروتیازید تنها دیورتیک تیازیدی تزریقی است.

مکانیسم عمل: تیازیدها ناقل کلرید سدیم را در بخش‌های اولیه لوله پیچیده دیستال (DCT) مهار کرده و مانع باز جذب کلرید سدیم می‌شوند (شکل ۶-۱).

اثرات

۱- تیازیدها با دوز کامل موجب دیورز متوسط و پایدار سدیم و کلر می‌شوند.

۲- تیازیدها می‌توانند موجب آلکالوز متابولیک هیپوکالمیک شوند.

۳- دیورتیک‌های تیازیدی با افزایش باز جذب کلسیم از ادرار موجب کاهش کلسیم ادرار می‌شوند (برعکس دیورتیک‌های قوس هنله).

دیورتیک‌های قوس هنله

انواع

۱- سردسته این دیورتیک‌ها، فورسماید است.

۲- فورسماید، بومتاناید و تورسماید از مشتقات سولفونامیدی هستند.

۳- اتاکرینیک اسید از مشتقات فنوکسی استیک اسید بوده و اگر چه سولفونامید نیست ولی مکانیسم عمل یکسانی دارد.

طول مدت اثر: این دیورتیک‌ها کوتاه‌اثر بوده و دیورز ناشی از آنها حدود ۴ ساعت ادامه می‌یابد.

مکانیسم عمل: دیورتیک‌های قوس هنله، ناقل $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ را در شاخه صعودی قوس هنله (TAL) مهار می‌کنند، لذا هم انتقالی سدیم، پتاسیم و کلر مهار می‌شود.

اثرات

۱- درصد بالایی از بازجذب کلرید سدیم، در قوس هنله رخ می‌دهد. دیورتیک‌های قوس هنله در صورت طبیعی بودن GFR، می‌توانند موجب دفع شدید کلرید سدیم از ادرار شوند، لذا می‌توانند سریعاً ادم را برطرف کنند.

۲- دیورتیک قوس هنله موجب افزایش دفع ادراری کلسیم می‌شود.

۳- اتاکرینیک اسید اثر اوریکوژاوریک متوسطی داشته و موجب افزایش دفع اسید اوریکی از ادرار می‌شود.

۴- به دلیل افزایش دفع پتاسیم، ممکن است آلکالوز هیپوکالمیک رخ دهد.

۵- این دیورتیک‌ها، عروق ریوی را نیز دیلاته می‌کنند (شکل ۶-۱).

کاربردهای بالینی

درمان ادم: کاربرد اصلی دیورتیک‌های قوس هنله، درمان ادم (نارسایی احتقانی قلب، آسیت و ادم حاد ریوی) بوده و به دلیل اثر وازودیلاتاسیون عروق ریوی در درمان ادم حاد ریه بسیار ارزشمند هستند.

درمان هیپرکلسمی شدید: در هیپرکلسمی شدید (در بدخیمی‌ها)، فورسماید با دوز بالا به همراه انفوزیون مایعات و الکترولیت‌ها (سدیم و کلسیم پتاسیم) به کار می‌رود. در این موارد، چنانچه دیورز بدون جایگزینی حجم کافی صورت گیرد، خون غلیظ شده و کلسیم به جای کاهش، افزایش می‌یابد.

اوریکوژوری: اتاکرینیک اسید، اثرات اوریکوژوریک متوسطی دارد.

درمان هیپرتانسیون: گاهی از این داروها در درمان فشارخون در بیماران که به تیازیدها پاسخ نمی‌دهند، استفاده می‌شود. مدت اثر کوتاه دیورتیک‌های قوس هنله، مهمترین ایراد آنها در درمان فشارخون است.

عوارض: عوارض دیورتیک‌های قوس هنله، عبارتند از:

۱- آلکالوز متابولیک هیپوکالمیک

۲- هیپوولمی و عوارض قلبی عروقی

۳- اتوتوکسیسیته

۴- آلرژی به سولفونامیدها (مانند راش پوستی)

تداخلات دارویی: در صورت مصرف همزمان دیورتیک‌های قوس هنله با داروهای NSAID کارایی آنها کاهش می‌یابد.

مثال کدامیک از شرایط زیر متعاقب تجویز دیورتیک‌های لوپ مشاهده می‌شود؟ (دستیاری - مرداد ۹۹)

الف) افزایش قابل توجه غلظت کلسیم خون

ب) آلکالوز متابولیک ناشی از دفع پتاسیم



شکل ۲-۶. عوارض دیورتیک‌های تیازیدی

دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم

انواع

- ۱- اسپرونولاکتون
- ۲- اپلرنون
- ۳- آمیلوراید
- ۴- تریامترین

طول مدت اثر

۱- اسپرونولاکتون و اپلرنون، شروع و خاتمه اثر آهسته‌ای (۲۴ تا ۷۲ ساعت) دارند.

۲- آمیلوراید و تریامترین مدت اثر ۱۲ تا ۲۴ ساعت دارند.

مکانیسم عمل

۱- اسپرونولاکتون و اپلرنون مشتقات استروئیدی بوده و آنتاگونیست فارماکولوژیک آلدوسترون در لوله‌های جمع‌کننده (CT) هستند.

۲- آمیلوراید و تریامترین، کانال‌های سدیم ENaC را بلوک می‌کنند.

اثرات بالینی: تمام داروهای این گروه موجب افزایش دفع سدیم و کاهش دفع هیدروژن و پتاسیم می‌شوند. این داروها می‌توانند موجب اسیدوز متابولیک هیپرکالمیک شوند.

کاربردهای بالینی

● آلدوسترونیسم

۱- یکی از مهمترین اندیکاسیون‌های استفاده از اسپرونولاکتون، آلدوسترونیسم (مثلاً در جریان سیروز) است.

۲- آلدوسترونیسم همچنین ممکن است تظاهراتی از نارسایی قلب باشد که در این موارد، تجویز اسپرونولاکتون و اپلرنون، اثرات درازمدت مفیدی دارند.

● درمان هیپوکالمی ناشی از دیورتیک‌ها: هیپوکالمی ناشی از مصرف تیازیدها یا دیورتیک‌های قوس هنله در صورت عدم درمان با مکمل پتاسیم، با این داروها قابل درمان است.

۴- دیورتیک‌های تیازیدی ممکن است با کاهش دفع آب موجب هیپوناترمی ترقیقی شوند.

□ کاربردهای بالینی

● درمان فشارخون: کاربرد اصلی تیازیدها در درمان فشارخون است. کلرتالیدون، طولانی‌اثرتر از هیدروکلروتیازید بوده و به‌ویژه در درمان هیپرتانسیون مفید است.

● درمان ادم: تیازیدها در درمان طولانی‌مدت ادم (مثلاً در نارسایی احتقانی قلب) نیز به کار برده می‌شوند، اگر چه دیورتیک‌های قوس هنله برای این منظور ارجحیت دارند.

● درمان و پیشگیری از سنگ‌های کلیوی: تیازیدها با کاهش کلسیم ادرار، در درمان و پیشگیری از سنگ‌های کلیوی کلسیمی استفاده می‌شوند.

● درمان دیابت بی‌مزه نفروژنیک: تیازیدها در درمان دیابت بی‌مزه نفروژنیک به کار برده می‌شوند.

★ نکته تجویز همزمان تیازید با یک دیورتیک قوس هنله موجب تشدید اثر دارو (اثر سینرژیک) می‌شود.

□ عوارض: عوارض دیورتیک‌های تیازیدی، عبارتند از: (شکل ۲-۶)

۱- دیورز شدید سدیم و هیپوناترمی از عوارض زودرس ناشایع ولی خطرناک است.

۲- هیپوکالمی

۳- هیپرگلیسمی شدید در بیماران دیابتی

۴- افزایش اسیداوریک و چربی سرم

۵- آلکالوز متابولیک

۶- ترکیب تیازیدها با دیورتیک‌های قوس هنله ممکن است موجب هیپوولمی شدید و کلاپس قلبی - عروقی شود.

۷- تیازیدها، سولفونامید بوده و اثرات آلرژنی سولفونامیدها در آنها دیده می‌شود.

□ تداخلات دارویی: مهار تولید پروستاگلاندین‌های کلیوی توسط مصرف همزمان داروهای NSAID، کارایی تیازیدها را کم می‌کند.

□ مثال مصرف کدامیک از داروهای زیر، کلسیم ادرار را کم می‌کند و موجب کاهش خطر ایجاد سنگ‌های کلسیمی می‌شود؟

(برانتزنی شهرریور ۹۸ - قطب ۶ کشوری / دانشگاه زنجان)

الف) فورسماید (ب) هیدروکلروتیازید

ج) استازولامید (د) تریامترین

الف ب ج د

□ مثال بیماری به دلیل هیپرتانسیون تحت درمان دارویی است. بعد از یک ماه مصرف دارو، تست‌های آزمایشگاهی نشان‌دهنده هیپوکالمی، هیپراوریسمی، هیپرلیپیدمی و هیپرگلیسمی است. بیمار چه دارویی مصرف می‌کرده است؟

(دستیاری - اردیبهشت ۸۴)

الف) فورسماید (ب) اسپرونولاکتون

ج) اتاکرینیک اسید (د) هیدروکلروتیازید

الف ب ج د

۲- ادم ریه

۳- سردرد، تهوع و استفراغ



آنتاگونیست‌های SGLT2

□ **انواع:** داروهای مهارکننده SGLT2 که برای استفاده در دیابت تأیید شده‌اند، عبارتند از:

۱- امپاگلیفلوزین

۲- کاناگلیفلوزین

۳- داپاگلیفلوزین

□ **مکانیسم عمل:** مهارکننده‌های SGLT2 دارای دو مکانیسم عمل زیر هستند:

۱- کاهش باز جذب گلوکز در توبول پروگزیمال

۲- افزایش دفع ادراری گلوکز به میزان ۳۰ تا ۵۰٪

□ **کاربرد بالینی:** این داروها اگر چه حجم ادرار را زیاد می‌کنند ولیکن بجز در نارسایی قلب در افراد دیابتی (به صورت off-label) به عنوان دیورتیک استفاده نمی‌شوند.

□ **مزایا:** داروهای مهارکننده SGLT-2، ریسک حوادث قلبی و عروقی را در مبتلایان به دیابت نوع ۲ کاهش می‌دهد.

□ **عوارض:** این داروها به علت دفع گلوکز از ادرار ریسک عفونت ادراری را بالا می‌برند (۱۰۰٪ امتحانی).



آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های هورمون آنتی دیورتیک (ADH)

□ آگونیست‌های ADH

● **انواع:** هورمون آنتی دیورتیک (ADH) و دسموپرسین سردسته آگونیست‌های هورمون آنتی دیورتیک هستند.

● **نحوه مصرف:** ADH و دسموپرسین به صورت تزریقی استفاده می‌شوند.

● **مکانیسم عمل:** ADH باز جذب آب را از لوله‌های جمع‌کننده، تسهیل می‌کند. ADH، رسپتورهای V2 را که موجب تحریک آدنیلیل سیکلاز Gs می‌شوند را فعال می‌کند. افزایش cAMP موجب ایجاد کانال‌های آبی اضافی آکوپورین AQP2 در لوله‌های جمع‌کننده می‌شود.

● **کاربردهای بالینی:** ADH و دسموپرسین موجب کاهش حجم ادرار و افزایش غلظت آن می‌شوند و در دیابت بی‌مزه مرکزی (با منشاء هیپوفیز)، مؤثر هستند ولی بر دیابت بی‌مزه نفروژنیک، اثری ندارند.

● عوارض جانبی

۱- ADH و دسموپرسین به علت احتباس آب می‌توانند موجب هیپوناترمی خطرناک شوند.

۲- در دوزهای بالا ممکن است موجب هیپرتانسیون شوند.

□ آنتاگونیست‌های ADH

● انواع

۱- کونی واپتان (Conivaptan)

۲- تولوآپتان (Tolvaptan)

۳- دمکلوسیکلین در گذشته به عنوان آنتاگونیست ADH استفاده می‌گردید.

□ عوارض

۱- مهم‌ترین عارضه این داروها، هیپرکالمی است. هیچگاه نباید این داروها همراه با مکمل پتاسیمی مصرف شوند.

۲- اسپیرونولاکتون، موجب اختلالات آندوکراین از جمله ژنیکوماستی و اثرات ضد آندروژنی می‌شود (۱۰۰٪ امتحانی).

★ **نکته:** اپلرنون عوارض آندوکراین کمتری دارد، چرا که تمایل کمتر به رسپتورهای استروئیدی گنادی دارد.

□ **تداخل دارویی:** سایر آنتاگونیست‌های آلدوسترون (مانند مهارکننده‌های ACE و مهارکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین) در افرادی که دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم استفاده می‌کنند، باید با احتیاط مصرف شود.

□ مثال تجویز کدام دیورتیک زیر در درمان سیروز کبدی متداول‌تر است؟

(پراترنی اسفند ۹۷ - قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])

(ب) استازولامید

(الف) اتاکرینیک اسید

(د) هیدروکلروتیازید

(ج) اسپیرونولاکتون

الف ب ج د

□ مثال کدامیک از آنتاگونیست‌های آلدوسترون، کمترین اثرات

آنتی آندروژنیک را داشته و قابل تجویز در نارسایی مزمن قلبی است؟

(پراترنی میان دوره - دی ۹۹)

(ب) اپلرنون

(الف) تریامتین

(د) آمیلوراید

(ج) اسپیرونولاکتون

الف ب ج د



دیورتیک‌های اسموتیک

□ انواع

۱- سر دسته این گروه مانیتول، بوده و به صورت وریدی مصرف می‌شود. طول مدت اثر آن کوتاه است.

۲- گلیسرین

۳- ایزوسورباید (نه ایزوسورباید دی نیترات)

۴- اوره

□ **مکانیسم عمل:** محل اثر اصلی این داروها، لوله پیچیده پروگزیمال (PCT) است.

□ اثرات بالینی

۱- مانیتول، حجم ادرار را افزایش می‌دهد.

۲- به علت افزایش سرعت جریان ادرار، دفع سدیم افزایش می‌یابد.

۳- مانیتول، حجم مغز، فشار داخل جمجمه و فشار چشم را کاهش می‌دهد.

□ کاربردهای بالینی

۱- مانیتول در درمان گلوکوم حاد و افزایش فشار داخل جمجمه به کار برده می‌شود.

۲- دیورتیک‌های اسموتیک در درمان همولیز شدید، رابدومیولیز و سندرم لیز تومور استفاده می‌شوند.

□ عوارض

۱- هیپوناترمی و هیپرناترمی

۴- لیتیم، اثر آنتاگونیستی بر روی ADH دارد، ولی به این منظور تجویز نمی‌شود.

● مکانیسم عمل

- ۱- کونی‌واپتان، ADH را توسط رسپتورهای V1a و V2 مهار می‌کند.
- ۲- تولوآپتان، بلوک‌کننده انتخابی تر V2 بوده و تمایل کمتری به V1 دارد.
- ۳- دمکلوسیکلین و لیتیم، اثر ADH در ایجاد کانال‌های آبی را مهار می‌کنند.

● کاربردهای بالینی

- ۱- سندرم ترشح نامتناسب ADH (SIADH) که موجب احتباس شدید آب و هیپوناترمی خطرناک می‌شود، توسط برخی تومورها (کارسینوم Small cell ریه) ایجاد می‌شود. این سندرم را می‌توان با دمکلوسیکلین، کونی‌واپتان و تولوآپتان درمان کرد.
- ۲- کونی‌واپتان و تولوآپتان در برخی بیماران مبتلا به نارسایی قلبی همراه با هیپوناترمی (به صورت off-label) به کار می‌رود.

● عوارض جانبی

- ۱- کونی‌واپتان و تولوآپتان در صورت اصلاح سریع هیپوناترمی موجب دمیالینیه شدن اعصاب می‌شوند که می‌تواند عوارض نورولوژیک جدی و خطرناکی ایجاد کند.
- ۲- کونی‌واپتان ممکن است موجب واکنش در محل تزریق وریدی شود.
- ۳- دمکلوسیکلین (مانند سایر تتراسیکلین‌ها) سبب ضایعات استخوانی و دندان‌های می‌شود، لذا مصرف آن در کودکان زیر ۸ سال، ممنوع است.
- ۴- لیتیم موجب دیابت بی‌مزه نفروژنیک می‌شود. از لیتیم نباید در درمان SIADH استفاده شود.

مثال زن ۵۸ ساله‌ای که مبتلا به سرطان Small cell ریه است دچار کاهش اُسمولالیتیه سرم و هیپوناترمی شده است؛ کدام دارو به تشکیل ادرار رقیق کمک نموده و در درمان SIADH به کار برده می‌شود؟

(پروست کاتزبرگ - ترور)

Desmopresin (ب)

Acetazolamide (الف)

Mannitol (د)

Tolvaptan (ج)

الف) ب) ج) د)

PLUS

Next Level

یادم باشد که

GUIDELINES BOOK REVIEW

۱- نکات مهم در مهارکننده‌های کربنیک آنهیدراز، عبارتند از:

- سر دسته این گروه، استازولامید است.
- این داروها با ایجاد دیورز بی‌کربنات موجب ادرار قلیایی و اسیدوز متابولیک می‌شوند.
- کاربردهای بالینی آن عبارتند از: گلوکوم حاد و شدید، بیماری کوهستان (صعود به ارتفاعات) و ادم همراه با آلکالوز متابولیک شدید

● عوارض جانبی این داروها عبارتند از: اسیدوز متابولیک، خواب‌آلودگی و پاراستزی، سنگ کلیسمی، آنسفالوپاتی کبدی و اتلاف پتاسیم و فسفر

۲- نکات مهم در مورد دیورتیک‌های قوس هنله، عبارتند از:

- سر دسته این گروه، فورسماید است.
- مکانیسم عمل آنها، مهار ناقل Na/K/2Cl در شاخه صعودی قوس هنله (TAL) است.
- دیورتیک‌های قوس هنله موجب افزایش دفع ادراری کلسیم می‌شوند، لذا در درمان هیپرکلسمی شدید به کار برده می‌شوند.
- کاربردهای بالینی آنها عبارتند از: درمان ادم (مهم‌ترین کاربرد)، هیپرکلسمی شدید و هیپرتانسیون
- عوارض این داروها عبارتند از: آلکالوز متابولیک هیپوکالمیک، هیپوولمی، اتوتوکسیسیته و آلرژی به سولفانامید (به صورت راش پوستی)

۳- درمان هیپرکلسمی شامل انفوزیون مایع (نرمال سالین) به همراه فورسماید است.

۴- نکات مهم در مورد دیورتیک‌های تیازیدی، به قرار زیر است:

- سر دسته این گروه، هیدروکلروتیازید است.
- تیازیدها، ناقل کلرید سدیم را در بخش‌های اولیه لوله پیچیده دیستال مهار می‌کنند.
- کاربردهای تیازیدها عبارتند از: درمان فشارخون (کاربرد اصلی)، پیشگیری از ایجاد سنگ‌های کلیسمی، درمان ادم، درمان دیابت بی‌مزه نفروژنیک
- عوارض دیورتیک‌های تیازیدی عبارتند از: هیپوناترمی، هیپوکالمی، هیپرگلیسمی، هیپراوریسمی، هیپرلیپیدمی و آلکالوز متابولیک

۵- نکات مهم در دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم به قرار زیر هستند:

- اسپرونولاکتون و اپلرنون آنتاگونیست فارماکولوژیک آلدوسترون در لوله‌های جمع‌کننده (CT) هستند.
- یکی از مهمترین اندیکاسیون‌های اسپرونولاکتون، آلدوسترون‌بسم (مثلاً در جریان سیروز) است.
- اسپرونولاکتون موجب اختلالات آندوکراین از جمله ژنیکوماستی و اثرات ضدآندروژنی می‌شود.
- اپلرنون عوارض آندوکراین کمتری دارد.
- مهمترین عارضه این داروها، هیپرکالمی است.

۶- مانیتول در درمان گلوکوم حاد و افزایش فشارخون داخل جمجمه به کار برده می‌شود.

۷- مهم‌ترین عارضه جانبی داروهای SGLT2 از جمله امپاگلیفلوزین، افزایش ریسک عفونت ادراری است.

۸- جهت درمان سندرم SIADH می‌توان از کونی‌واپتان، تولوآپتان و دمکلوسیکلین استفاده کرد.

۹- ADH و دسموپرسین در درمان دیابت بی‌مزه یا منشاء هیپوفیز (دیابت بی‌مزه مرکزی) مؤثر هستند، ولی بر روی دیابت بی‌مزه نفروژنیک اثری ندارند.

هیستامین، سروتونین، داروهای مورد استفاده در چاقی و آلکالوئیدهای ارگوت

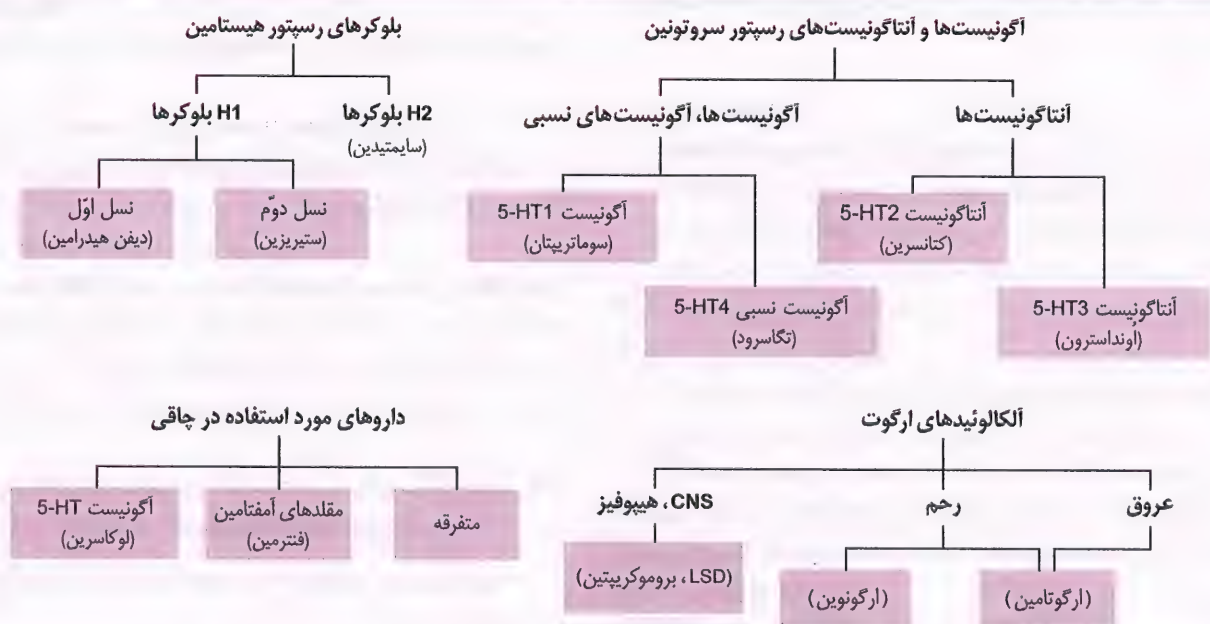
آنالیز آماری سؤالات فصل ۷

درصد سؤالات فصل ۷ در ۲۰ سال اخیر: ۳/۷۹٪

مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

۱- عوارض آنتی هیستامین‌های نسل اول و دوم، ۲- ریسپتورهای سروتونین، ۳- کاربردهای بالینی آلکالوئیدهای ارگوت

Preview



● تنظیم ترشح اسید معده: هیستامین نقش مهمی در تنظیم ترشح

اسید معده دارد.

□ مسمومیت با هیستامین: ماهی‌هایی که به طور نامناسب ذخیره

و نگهداری می‌شوند، مقدار زیادی هیستامین آزاد می‌کنند و مصرف این ماهی‌ها ممکن است مسمومیت شدید ناشی از هیستامین ایجاد کنند (مسمومیت Scombroid).

□ تشخیص افزایش هیستامین: تولید بیش از حد هیستامین در بدن را

می‌توان با سنجش متابولیت اصلی آن در ادرار یعنی ایمیدازول استیک اسید، تشخیص داد. یکی از بیماری‌های که موجب تولید بیش از حد هیستامین می‌شود، ماستوسیتوز سیستمیک است.

هیستامین و آنتاگونیست‌های هیستامین



هیستامین

□ هیستامین: هیستامین از اسید آمینه هیستیدین ساخته شده و در

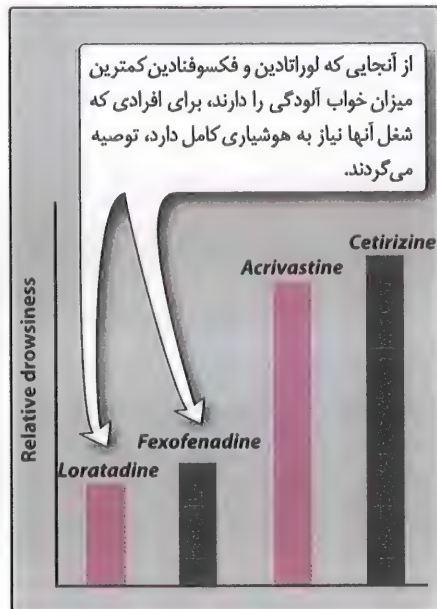
ماست سل‌ها و سلول‌های انتروکرومافین روده ذخیره می‌شود.

□ اثرات هیستامین

● واکنش آلرژیک سریع: در پاسخ به واکنش‌های آلرژیک سریع (با

واسطه IgE) هیستامین از ماست سل‌ها ترشح می‌شود. هیستامین نقش

مهمی در رینیت فصلی (تب یونجه)، کهیر و ادم آنژیونوروتیک دارد.



شکل ۱-۷. مقایسه خواب آلودگی داروهای آنتی هیستامینی نسل دوم

فارماکوکینتیک

- ۱- تمام آنتاگونیست های H1 در صورت مصرف خوراکی فعال هستند.
- ۲- از آنتاگونیست H1 موضعی در چشم و بینی استفاده می شود.
- ۳- اکثر آنتاگونیست های H1 به میزان زیادی در کبد متابولیزه می گردند.
- ۴- آنتی هیستامین های نسل دوم حلالیت کمتری در چربی داشته و اثرات خواب آوری و اتونوم آنها کمتر است. این داروها نفوذ کمتری به CNS دارند.

۵- نیمه عمر داروهای قدیمی تر، ۴ تا ۱۲ ساعت و نیمه عمر داروهای جدیدتر (فکسوفنادین، لوراتادین، ستیریزین)، ۱۲ تا ۲۴ ساعت است.

مکانیسم عمل: داروهای بلوک کننده H1، آنتاگونیست های رقابتی دارویی یا آگونیست های معکوس رسپتور H1 هستند. این داروها اثری بر آزادسازی هیستامین ذخیره شده نداشته و در صورت تجویز قبل از آزادسازی هیستامین مؤثر هستند.

توجه! به علت شباهت ساختاری با بلوک کننده های موسکارینی و آلفا بلوکرها، بسیاری از داروهای نسل اول، آنتاگونیست های قوی این رسپتورها نیز هستند. برخی از این داروها رسپتور سروتونین را نیز بلوک می کنند. **اثرات:** اکثر داروهای قدیمی تر نسل اول، ساداتیو بوده و بعضی از داروهای نسل اول (نه همه آنها) در بیماری حرکت به کار می روند. بسیاری از H1 بلوکرها، بی حس کننده های موضعی قوی هستند.

کاربردهای بالینی

- **آلرژی نوع فوری:** یکی از کاربردهای اصلی آنتاگونیست های H1، درمان آلرژی نوع فوری (مانند تب یونجه و کهیر) است.
- **بیماری حرکت (مسافرت):** دیفن هیدرامین، دیمن هیدرینات، سیکلیزین، مکلیزین و پرومتازین در درمان بیماری مسافرت (حرکت) به کار می روند.
- **استفراغ پس از شیمی درمانی:** در درمان استفراغ پس از شیمی درمانی از دیفن هیدرامین استفاده می شود.

اثرات هیستامین: پاسخ سه گانه (Triple response) تظاهر کلاسیک

اثرات هیستامین بر روی رسپتورهای H1 و H2 است. پس از تزریق داخل جلدی هیستامین، پاسخ سه گانه به صورت زیر تظاهر می یابد:

- ۱- یک نقطه قرمز رنگ کوچک در مرکز
- ۲- یک کهیر به دور نقطه قرمز رنگ
- ۳- یک ناحیه قرمز رنگ به دور کهیر

کاربرد بالینی: هیستامین در پزشکی هیچ کاربردی ندارد ولی داروهایی

که رسپتورهای H1 و H2 را بلوک می کنند، مهم هستند. آنتاگونیست های H3 و H4 هم اکنون وجود ندارند.

رسپتورهای هیستامین

رسپتور H1: این رسپتورها در عضلات صاف قرار دارند و پاسخ آنها به

صورت درد و خارش پوست، انقباض برونش و اتساع عروق هستند. اتساع عروق از طریق آزادسازی اکسید نیتریک (وابسته به هیستامین) صورت می گیرد.

نکته پیام رسان های ثانویه رسپتور H1 هیستامینی، IP3 و DAG هستند.

رسپتور H2

۱- این رسپتور موجب ترشح اسید معده توسط سلول های پاریتال معده می شود.

۲- رسپتور H2 همچنین بر روی قلب اثر تحریک کننده دارد.

۳- اثر سوم این رسپتور کاهش ترشح هیستامین از ماست سل ها است.

توجه! این اثرات به علت فعال شدن آدنیلیل سیکلاز ایجاد می شوند که خود موجب افزایش cAMP داخل سلولی می گردد.

رسپتور H3: این رسپتورها در تنظیم پیش سیناپسی انتقال عصبی

هیستامینرژیک دستگاه عصبی نقش دارند. در حیواناتی که رسپتور H3 آنها از بین رفته است، غذا خوردن و وزن بدن، افزایش می یابد. به همین دلیل، استفاده از آگونیست های اختصاصی H3 برای کاهش اشتها در حال تحقیق هستند.

رسپتور H4: این رسپتور روی لکوسیت ها (به خصوص آنوزینوفیل ها) و

ماست سل ها قرار داشته و در پاسخ های کموتاکتیک نقش دارد.

مثال: بلوک رسپتورهای H2 موجب کدامیک از موارد زیر می شود؟

(پروست کاتزنرگ - ترور)

- الف) افزایش cAMP در عضله قلبی (ب) کاهش cAMP در مخاط معده
ج) افزایش IP3 در پلاکت (د) افزایش IP3 در عضله صاف

الف ب ج د

آنتاگونیست های رسپتور H1

داروهای نسل اول

- **داروهای قدیمی تر:** دیفن هیدرامین یک داروی نسل اول قدیمی بوده که موجب خواب آلودگی (سدیشن) و بلوک اتونوم می شود.
- **داروهای جدیدتر:** داروهای جدیدتر که خواب آلودگی کمتری ایجاد نموده و اثر اتونومیک کمتری دارند، عبارتند از: کلرفنیرامین و سیکلیزین
- **داروهای نسل دوم:** داروهای نسل دوم فاقد اثر خواب آلودگی و اتونوم بوده و عبارتند از: فکسوفنادین، لوراتادین و ستیریزین (شکل ۱-۷)



شکل ۷-۷. بعضی از عوارض داروهای آنتی هیستامینی نسل اول

مثال مصرف توأم کتوکونازول به همراه کدام داروی آنتی هیستامین H1 موجب بروز عوارض جانبی خطرناک (آریتمی های کشنده) خواهد شد؟
(پراترنی - اسفند ۷۸)

- الف) پرومتازین
ب) ترفنادین
ج) رانیتیدین
د) دیفن هیدرامین

الف) ب) ج) د)

آنتاگونیست های رسپتور H2

طبقه بندی

- ۱- سرگروه این داروها، سایمتیدین است.
۲- رانیتیدین، فاموتیدین، نیزاتیدین سایر داروهای این گروه بوده که عوارض جانبی کمتری دارند.

فارماکوکینتیک

- ۱- نیمه عمر این داروها، ۱ تا ۳ ساعت و طول اثر آنها، ۱۲ تا ۲۴ ساعت است.
۲- چون H2 بلوکرها، غیرتوکسیک هستند، می توان از دوزهای بالای آنها استفاده کرد.

مکانیسم و اثرات: موجب بلوک فارماکولوژیک برگشت پذیر در رسپتور H2 می شوند. اثر این داروها، کاهش ترشح اسید معده است.

کاربردهای بالینی

- **بیماری پپتیک:** در درمان بیماری پپتیک به ویژه زخم دئودنوم به کار برده می شوند.

• **پیشگیری از تهوع صبحگاهی در حاملگی:** دوکسی لامین در ترکیب با پیریدوکسین برای پیشگیری از تهوع صبحگاهی (Morning Sickness) در حاملگی استفاده می شود.

• **اثرات خواب آوری:** گاهی از اثرات جانبی H1 بلوکرهای نسل اول به صورت درمانی استفاده می شود (به طور مثال استفاده از این داروها به عنوان داروهای خواب آور).

عوارض جانبی

- ۱- خواب آلودگی از عوارض شایع (به خصوص دیفن هیدرامین و پرومتازین) بوده و این داروها قبل از کار با ماشین آلات نباید استفاده شوند.
در داروهای نسل دوم، این عارضه کمتر مشاهده می شود (شکل ۷-۲).
۲- اثرات آنتی موسکارینی مثل خشکی دهان و تاری دید در برخی از داروهای نسل اول دیده می شوند.
۳- به علت بلوک آلفا، هیپوتانسیون اُرتواستاتیک ممکن است رخ دهد (به ویژه در پرومتازین).

تداخلات دارویی

- ۱- داروهای نسل قدیم، با داروهای خواب آور دیگر، مثل بنزودیازپین ها و الکل، تداخل دارند.
۲- داروهای مهارکننده متابولیسم کبدی، مثل ضدقارچ های آزول، در متابولیسم ترفنادین و استمیزول اختلال ایجاد کرده و موجب آریتمی مرگبار می شوند.

مثال کدامیک از گزینه های زیر در درمان رینیت آلرژیک استفاده شده و خواب آلودگی کمتری ایجاد می کند؟

(پراترنی شهریور ۹۸ - قطب ۵ کشوری / دانشگاه شیراز)

- الف) بتامتازون
ب) هیدروکسی زین
ج) دیفن هیدرامین
د) لوراتادین

الف) ب) ج) د)

مثال کدام آنتی هیستامین زیر اثر خواب آوری بیشتری دارد؟
(پراترنی اسفند ۹۳ - قطب ۱ کشوری / دانشگاه گیلان و مازندران)

- الف) لوراتادین
ب) ستیریزین
ج) پرومتازین
د) فکسوفنادین

الف) ب) ج) د)

مثال کدام داروی آنتی هیستامین، در پیشگیری از بیماری حرکت (Motion Sickness)، اثربخشی بیشتری دارد؟
(پراترنی - شهریور ۱۴۰۱)

- الف) Promethazine
ب) Cetirizine
ج) Fexofenadine
د) Loratadine

الف) ب) ج) د)

مثال کدامیک از داروهای زیر عوارض آنتی موسکارینی کمتری ایجاد می کند؟
(پراترنی شهریور ۹۳ - قطب ۷ کشوری / دانشگاه اصفهان)

- الف) دیفن هیدرامین
ب) لوراتادین
ج) سپروهیتادین
د) پرومتازین

الف) ب) ج) د)

● **تومور کارسینوئید:** رسپتور 5-HT₂ واسطه برخی از علائم تومور کارسینوئید مانند اتساع عروق، اسهال و انقباض برونش ها است. تومور کارسینوئید، سروتونین تولید می کند.

● **درمان چاقی:** رسپتور 5-HT_{2C} در CNS موجب کاهش اشتها شده که از این خاصیت در درمان چاقی استفاده می شود.

■ **رسپتورهای 5-HT₃:** این رسپتورها در CNS بویژه در ناحیه کمورسپتور و مرکز استفراغ در اعصاب محیطی حسی و انتریک (رودهای) یافت می شوند.

■ **رسپتورهای 5-HT₄:** این رسپتورها در مجاری گوارشی وجود داشته و نقش مهمی در حرکت روده دارند.



کاربردهای بالینی

■ **سروتونین:** سروتونین، هیچ کاربرد بالینی ندارد ولی برخی از آگونیست های سروتونین مفید هستند.

■ **آگونیست های 5-HT_{1D/1B}:** سردسته این گروه، سوماترپتان است. ناراترپتان و سایر "تریپتان ها" مشابه سوماترپتان هستند.

۱- سوماترپتان به صورت خوراکی و داخل بینی به کار برده می شود.
۲- سوماترپتان و سایر تریپتان ها، خط اول درمان حملات میگرن و سردرد کلاستر هستند.

■ **آگونیست های 5-HT_{2C}:** لورکاسرین رسپتورهای CNS را فعال کرده و به طور متوسط اشتها را کاهش می دهد. لورکاسرین جهت درمان چاقی تأیید شده است.

● **توجه:** داروهای قدیمی تر مانند فن فلورامین و دکس فن فلورامین به علت هیپر تانسیون ریوی و آسیب به دریچه های قلبی از بازار جمع آوری شده اند.

■ **آگونیست های نسبی 5-HT₄:** تگاسرود در کولون به عنوان آگونیست سروتونین عمل می کند. این دارو جهت یبوست مزمن به کار می رود، اما به علت عوارض قلبی - عروقی، مصرف این دارو محدود شده است.

■ **مهارکننده های بازجذب سروتونین (SSRI):** از مهمترین داروهای ضد افسردگی هستند.

■ **مثال:** اثر ضد میگرنی کدام داروی زیر از طریق تحریک رسپتور سروتونینی اعمال می شود؟ (پراترنی شهرپور ۹۳ - قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])
(الف) بروموکریپتین (ب) سوماترپتان
(ج) ارگوتامین (د) آندانسترون



سندرم های هیپرترمیک

سروتونین و آگونیست های 5-HT می تواند با ایجاد تداخلات دارویی موجب تب بالا، اثر بر روی عضلات اسکلتی و اختلالات قلبی - عروقی شوند. این سندرم ها در جدول ۱-۷ آورده شده اند و گاهی مرگ آور هستند.



آنتاگونیست های سروتونین

انواع

- **بلوک کننده های 5-HT₂:** کتانسرين، فنوکسی بنزامین و سیپروهپتادین
- **بلوک کننده های 5-HT₃:** آندانسترون، گرانی سترون، دولاسترون و آلواسترون

۱- زخم حاد با مصرف دارو، ۲ تا ۳ بار در روز، درمان می شود.

۲- پیشگیری از عود زخم دئودنوم با مصرف داروشی یک عدد امکان پذیر است.

● **سندرم زولینگر-الیسون:** H₂ بلوکرها در درمان سندرم زولینگر -

الیسون که با ترشح شدید اسید، زخم پپتیک راجعه، خونریزی گوارشی و اسهال تظاهر می یابد، مؤثر هستند.

● **GERD:** H₂ بلوکرها در درمان رفلکس معده به مری به کار می روند.

● **پیشگیری از زخم معده در بیماران بستری در ICU:** H₂ بلوکرهای

وریدی در پیشگیری از آروزیون، زخم معده و خونریزی استرسی در بیماران بستری در ICU مؤثر هستند.

عوارض

۱- سایمتیدین مهارکننده قوی آنزیم های کبدی بوده و اثرات آنتی آندروژنی قابل توجهی (در دوزهای بالا) دارد.

۲- رانیتیدین اثر کمتری بر روی متابولیسم داروها در کبد داشته و فاقد اثرات آنتی آندروژنی است.

● **توجه:** رانیتیدین و سایر آنتاگونیست های رسپتور H₂ هیچ اثر آندوکروینی ندارند.

■ **مثال:** کدامیک از داروهای زیر موجب مهار آنزیم های میکروزومال کبدی می گردد؟
(پراترنی - اسفند ۸۴)

(ب) فنوباریتال

(الف) سایمتیدین

(د) فنی توئین

(ج) ریفامپین

الف ب ج د

سروتونین (5-HT) و آگونیست های سروتونین



سروتونین (۵-هیدروکسی تریپتامین [5-HT])

■ **سروتونین:** سروتونین از تریپتوفان ساخته می شود و در سلول های انتروکرومافین روده، نورون های CNS و دستگاه عصبی گوارشی ذخیره می شود.

■ **تشخیص افزایش سروتونین:** افزایش سروتونین (مثلاً در سندرم کارسینوئید) را می توان با اندازه گیری ۵-هیدروکسی ایندول استیک اسید (5-HIAA) در ادرار تشخیص داد.

■ **آگونیست ها و آنتاگونیست های سروتونین:** در بین آگونیست های سروتونین، 5-HT_{1D/1B}، 5-HT₂، 5-HT₄ دارای کاربرد بالینی هستند. آنتاگونیست های سروتونین روی رسپتورهای 5-HT₂ و 5-HT₃ اثر می گذارند.



رسپتورهای سروتونین

■ **رسپتورهای 5-HT₁:** این رسپتورها در مغز بیش از سایر نقاط بدن

اهمیت دارند و با افزایش هدایت پتاسیم موجب مهار سیناپسی می شوند.

■ **رسپتورهای 5-HT₂:** این رسپتورها هم در مغز و هم در بافت های

محیطی اهمیت دارند و موجب تحریک سیناپسی در CNS و انقباض عضلات صاف (روده، برونشیول، رحم، عروق خونی) یا شل شدن عضلات صاف (عروق) می شوند.



جدول ۷-۱. ویژگی‌های سندرم سروتونین و سایر سندرم‌های هیپرترمیک

سندرم	داروهای ایجادکننده	علائم بالینی	درمان ^۱
سندرم سروتونین	SSRIها، ضدافسردگی‌های نسل دوم، داروهای MAOI، لینزولید، ترامادول، مپریدین، فنتانیل، آوندانسترون، سوماترپتان، LSD، MDMA، جینسنگ، John's wort	هیپرترمی، هیپرفلکسی، ترمور، کلونوس، هیپرتانسیون، افزایش صداهای روده‌ای، اسهال، میدریاز، آریتمی، کوما؛ آغاز در طی چند ساعت	آرام‌بخشی (بنزودیازپین‌ها)، ایجاد فلج، ایتوباسیون و ونتیلاسیون ^۲ ؛ پلوک ریسپتورهای 5-HT ₂ با سیپروهپتادین یا کلروپرومازین
سندرم نورولپتیک بدخیم	داروهای آنتی‌سایکوتیک پلوک‌کننده D2	هیپرترمی، پارکینسونیسم حاد شدید؛ هیپرتانسیون، صداهای روده‌ای طبیعی یا کاهش یافته، آغاز در طی ۱ تا ۳ روز	دیفن هیدرامین (تزریقی)، خنک کردن بیمار اگر درجه حرارت بدن خیلی بالا باشد، آرام‌بخشی با بنزودیازپین‌ها
هیپرترمی بدخیم	داروهای بیهوشی استنشاقی، سوکسینیل‌کولین	هیپرترمی، رژییدیته عضلانی، هیپرتانسیون، تاکی‌کاردی؛ آغاز در طی چند دقیقه	دانترون، خنک کردن بیمار

۱- داروهایی که موجب این سندرم شده‌اند را سریعاً قطع نمائید.

۲- درمان‌های خط اول به صورت **Bold** تایپ شده‌اند. MAOI، مهارکننده منوآمین اکسیداز؛ MDMA، متیلن دی اکسی متامفتامین (اکستازی)؛ SSRI، مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین

مکانیسم و اثرات

پلوک‌کننده‌های 5-HT₂

۱- آنتاگونیست‌های رقابتی: کتانسیرین و سیپروهپتادین، آنتاگونیست‌های رقابتی فارکولوزیک ریسپتور 5-HT₂ هستند.

۲- آنتاگونیست غیرقابل بازگشت: فنوکسی بنزامین، پلوک‌کننده غیرقابل بازگشت ریسپتور 5-HT₂ است.

۳- داروهای زیر پلوک‌کننده‌های غیراختصاصی بوده و علاوه بر ریسپتور 5-HT₂ بر سایر ریسپتورها نیز تأثیر دارند:

الف) پلوک ریسپتور آلفا: کتانسیرین، فنوکسی بنزامین

ب) پلوک ریسپتور H₁: سیپروهپتادین

● **پلوک‌کننده‌های 5-HT₃**: آوندانسترون، گرانی‌سترون و دولاسترون، پلوک‌کننده‌های انتخابی ریسپتور 5-HT₃ بوده و ضد استفراغ هستند.

📌 **توجه** آلوسترون نیز بر روی ریسپتور 5-HT₃ اثر می‌کند ولیکن فاقد اثرات ضد استفراغ است.

کاربردهای بالینی

● **ضد استفراغ**: آوندانسترون، گرانی‌سترون، دولاسترون، 5-HT₃ را پلوک می‌کند و خاصیت ضد استفراغ در مرکز ضد استفراغ ناحیه Postrema بصل النخاع دارند.

● **ضد فشارخون**: کتانسیرین، ضد فشارخون است.

● **تومور کارسینوئید**: کتانسیرین، سیپروهپتادین و فنوکسی بنزامین (به صورت تکی یا در ترکیب با هم) در درمان تومور کارسینوئید به کار می‌روند.

● **استفراغ پس از شیمی‌درمانی و پس از جراحی**: آوندانسترون در درمان استفراغ پس از شیمی‌درمانی و جراحی به کار می‌رود.

● **سندرم روده تحریک‌پذیر**: آلوسترون در درمان سندرم روده تحریک‌پذیر با تظاهر اسهال در زنان به کار می‌رود.

عوارض

۱- عوارض جانبی کتانسیرین به علت پلوک گیرنده‌های آلفا و H₁ است.

۲- دولاسترون موجب طولانی شدن QRS و QT در ECG شده و نباید در مبتلایان به بیماری قلبی استفاده شوند.

۳- آوندانسترون، گرانی‌سترون و دولاسترون موجب اسهال و سردرد می‌شوند.

۴- آلوسترون در برخی بیماران موجب یبوست شدید شده و ممکن است عوارض کشنده روده‌ای ایجاد هستند.

مثال آنتاگونیست‌های کدامیک از ریسپتورهای سروتونین دارای اثرات

ضد تهوع و استفراغ هستند؟ (پرانترنی - اسفند ۹۱)

الف) 5-HT₁ ب) 5-HT₂
ج) 5-HT₃ د) 5-HT₄

الف) ب) ج) د)

مثال این دارو با مهار گیرنده‌های سروتونینی 5-HT₃، اثر درمانی مؤثری

در توقف استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی دارد؟

(پرانترنی شهریور ۹۸ - قطب ۶ کشوری [دانشگاه زنجان])

الف) اسکوپولامین ب) آوندانسترون
ج) درونابنول د) اپریتانت

الف) ب) ج) د)



درمان چاقی

📌 **اپیدمیولوژی**: در طی دهه گذشته، بخش قابل توجهی از مردم جهان دچار افزایش وزن و چاقی شده‌اند.

📌 **اهمیت**: افزایش وزن ریسک اختلالات زیر را بالا می‌برد:

۱- سندرم متابولیک

۲- دیابت نوع ۲

۳- بیماری‌های قلبی - عروقی

📌 **کنترل اشتها و وزن**: کنترل فیزیولوژیک و رفتاری اشتها و وزن مولتی فاکتوریال بوده و ریسپتورهای هیستامین و 5-HT در آن نقش دارند.

📌 **آگونیست‌های 5-HT_{2C}**: تنها آگونیست 5-HT_{2C} مورد تأیید جهت درمان چاقی، لورکاسرین است. این داروها، عوارض قلبی و ریوی قابل توجهی دارند.

📌 **داروهای تقلد آمفتامین**: داروهای تقلد آمفتامین مانند فنترمین هنوز به طور گسترده‌ای برای کنترل اشتها استفاده می‌شوند ولیکن براساس شواهد بالینی، کارایی آنها محدود و گذرا است.

جدول ۲-۷. داروهای ضد چاقی و اثرات آنها

دارو	گروه دارویی	مکانیسم عمل احتمالی	دوز	عوارض
آرلیستان	مهارکننده لیپاز گوارشی	کاهش جذب چربی	۶۰-۱۲۰ mg سه بار در روز خوراکی	کاهش جذب ویتامین‌های محلول در چربی، نفخ، بی‌اختیاری مدفوع
لیراگلوتايد	آگونیست GLP-1	کاهش اشتها	۳ mg در روز زیرجلدی	تهوع، استفراغ، پانکراتیت
لورکاسرین	آگونیست 5-HT _{2C}	کاهش اشتها	۱۰ mg دو بار در روز خوراکی	سر درد، تهوع، خشکی دهان، سرگیجه، بی‌هوشی
نالتروکسان/بوپروپیون	آنتاگونیست اوبیوئید + ضد افسردگی	ناشناخته	۳۶۰ mg/۳۲ mg سه بار در روز خوراکی	سر درد، تهوع، سرگیجه، بی‌هوشی
فنترمین	سمپاتومیمتیک	ترشح نوراپی نفرین در CNS	۳۷/۵ mg - ۳۰ در روز خوراکی	افزایش فشارخون و ضربان قلب، آریتمی، بی‌خوابی، اضطراب
فنترمین/توپیرامات	سمپاتومیمتیک + داروی ضد تشنج	ترشح نوراپی نفرین به علاوه مکانیسم ناشناخته	۱۵-۷۵ mg/۳/۷۵ mg - ۹۲ mg/۲۳ خوراکی	بی‌خوابی، سرگیجه، تهوع، پاراستزی، اختلالات چشایی

کاربردهای بالینی

■ میگرد

● **درمان:** در گذشته، ارگوتامین اساس درمان حمله حاد میگرن بوده و هنوز در ترکیب با کافئین استفاده می‌شود. هم اکنون تریپتان‌ها (مانند سوماتریپتان) به علت توکسیسته و عوارض کمتر، داروهای ارجح در میگرن هستند.

● **پیشگیری:** متی‌سرژید، دهیدروارگوتامین و ارگونوین برای پیشگیری از میگرن استفاده می‌شوند (متی‌سرژید از بازار دارویی آمریکا جمع‌آوری شده است).

■ **خونریزی زایمانی:** ارگونوین و ارگوتامین برای کاهش خونریزی پس از زایمان مؤثر بوده و با ایجاد انقباضات قوی و طولانی، خونریزی را کاهش می‌دهند ولیکن این داروها نباید قبل از خروج جفت تجویز شوند.

■ هیپرپرولاکتینمی و پارکینسونیسم

۱- بروموکریپتین، پرگولید و کابرگولین ترشح پرولاکتین را کم می‌کنند (پرگولید از بازار دارویی آمریکا جمع‌آوری شده است).

۲- بروموکریپتین، سائیز تومور هیپوفیز را نیز کاهش می‌دهد.

۳- بروموکریپتین و کابرگولین در درمان هیپرپرولاکتینمی و آکرومگالی استفاده می‌شوند.

۴- بروموکریپتین و کابرگولین در درمان بیماری پارکینسون به کار می‌روند ولی سایر داروها ارجح هستند.

■ **مثال:** اثر تحریکی و انقباضی رحم در کدامیک از مشتقات ارگوت بیشتر است؟ (دستیاری - اردیبهشت ۹۷)

- الف) ارگوتامین
ب) بروموکریپتین
ج) ارگونوین
د) متی‌سرژید

الف) ب) ج) د)

عوارض جانبی

■ عوارض عروقی

● **ایسکمی و گانگرن:** انقباضات عروقی شدید و طولانی سبب ایسکمی و گانگرن می‌شود. نیتروپروساید مؤثرترین آنتی دوت است.

آکالوئیدهای ارگوت

طبقه‌بندی و اثرات

■ **مکانیسم عمل:** اکثر این داروها، آگونیست نسبی آدرنوسپتورهای آلفا و رسپتورهای سروتونینی (5-HT) بوده و برخی از این داروها، آگونیست قوی رسپتور دوپامین هستند.

■ **تقسیم‌بندی و اثرات:** این ترکیبات براساس عضو هدف به ۳ دسته تقسیم می‌شوند:

● **عروق:** این داروها با واسطه رسپتورهای آلفا می‌توانند موجب انقباض عروقی شدید و طولانی مدت شوند. مصرف بیش از حد این ترکیبات می‌تواند موجب ایسکمی و گانگرن اندام‌ها یا روده شود. از آنجایی که این داروها آگونیست نسبی هستند ممکن است اثرات آلفا آگونیستی سمپاتومیمتیک‌ها را بلوک کنند. ارگوتامین ممکن است موجب پدیده Epinephrine reversal شود.

! **توجه:** سرده‌های این داروها، ارگوتامین است.

● **رحم:** آکالوئیدهای ارگوت، به ویژه در نزدیک زایمان موجب انقباضات قوی در رحم می‌شوند. سرده‌های این داروها، ارگونوین است.

۱- در زمان حاملگی، این انقباضات موجب ختم حاملگی و سقط می‌شوند.
۲- در ابتدای بارداری (و در رحم غیرباردار)، دوزهای بالاتری از آکالوئیدهای ارگوت جهت ایجاد انقباض رحمی لازم است.

● مغز

۱- **توهم:** ایجاد توهم با ارگوت‌های طبیعی و LSD، رایج ولی در استفاده از مشتقات درمانی ارگوت، ناشایع است.

! **توجه:** هر چند LSD، بلوک‌کننده قوی 5-HT₂ در بافت‌های محیطی است، اثرات آن در CNS بواسطه اثرات آگونیستی بر روی رسپتورهای دوپامینی است.

۲- **مهار ترشح پرولاکتین:** در هیپوفیز برخی از آکالوئیدهای ارگوت، خاصیت مشابه آگونیست‌های دوپامینی داشته و ترشح پرولاکتین را مهار می‌کنند. بروموکریپتین و پرگولید از قوی‌ترین مشتقات نیمه مصنوعی ارگوت هستند؛ این داروها آگونیست D₂ دوپامین در هیپوفیز و گانگلیون بازال هستند.

۷- سایمتیدین، مهارکننده قوی آنزیم‌های کبدی بوده و اثرات آن‌تی‌آندروژنی دارد.

۸- علائم و نشانه‌های تومور کارسینوئید به علت ترشح سروتونین بوده و شامل موارد زیر است:

(الف) اتساع عروق

(ب) اسهال

(ج) انقباض برونش

۹- سوماتریتان آگونیست رسپتور سروتونینی 5HT1D/1B بوده و در درمان حملات میگرن و سردرد کلاستر به کار برده می‌شود.

۱۰- لورکاسرین آگونیست 5-HT2C بوده و با کاهش اشتها در درمان چاقی به کار برده می‌شود.

۱۱- تگاسرود آگونیست نسبی 5-HT4 بوده و جهت درمان یبوست به کار می‌رود، اما به علت عوارض قلبی - عروقی مصرف آن محدود شده است.

۱۲- آوندانسترن بلوک‌کننده رسپتور 5-HT3 بوده و درمان استفراغ (به‌ویژه استفراغ بعد از شیمی‌درمانی) به کار می‌رود.

۱۳- ارگونوین با ایجاد انقباضات قوی رحمی برای کاهش خونریزی پس از زایمان استفاده می‌شود.

۱۴- بروموکریپتین یک آگونیست دوپامین بوده که ترشح پرولاکتین را در مبتلایان به پرولاکتینوما سرکوب می‌کند.

۱۵- برای رفع اسپاسم و انقباض عروقی ناشی از ترکیبات ارگوت از نیتروپروساید سدیم استفاده می‌شود.

● **هیپرپلازی بافت همبند:** مصرف طولانی مدت مشتقات ارگوت می‌تواند موجب هیپرپلازی بافت همبند شود. فیبروپلازی ممکن است در رتروپریوتون، رتروپلورال و ساب‌اندوکار دیال رخ داده و موجب هیدرونفروز و اختلال دریچه‌ای و هدایتی قلب شود.

□ **عوارض گوارشی:** در بسیاری از بیماران، آلکالوئیدهای ارگوت موجب عوارض گوارشی مثل تهوع، استفراغ و اسهال می‌شوند.

□ **عوارض رحمی:** آلکالوئیدهای ارگوت موجب انقباضات شدید رحمی می‌شوند و با پیشرفت حاملگی، حساسیت رحم به آلکالوئیدهای ارگوت افزایش می‌یابد.

! **توجه:** هر چند سقط ناشی از آلکالوئیدهای ارگوت برای میگرن بسیار نادر است ولیکن توصیه به منع مصرف یا استفاده محتاطانه از این داروها در حاملگی شده است.

□ **عوارض CNS:** توهمات شبیه سایکوز در مصرف LSD به طور شایع دیده شده است.

□ **مثال:** خانم ۳۳ ساله‌ای برای سقط از ارگوتامین استفاده کرده است. او با درد شدید هر دو پا به اورژانس مراجعه کرده است. در معاینه، پاهای وی سرد و رنگ پریده است و نبض دیستال شریانی لمس نمی‌شود. کدامیک از داروهای زیر بیشترین اثر را برای درمان وازواسپاسم ناشی از آلکالوئیدهای ارگوت دارد؟ (پروست کاتزنرنگ - ترور)

(ب) نیتروپروساید سدیم

(د) بروموکریپتین

(الف) کتانسیرین

(ج) سوماتریتان

(الف) (ب) (ج) (د)

ویدئوهای

آموزش پزشکی

درد دست

تعمیر

MEDICAL EDUCATION
UNDER CONSTRUCTION

هم اکنون در آپارات

www.aparat.com/kaci

PLUS

Next Level

یادم باشد که

GUIDELINES & BOOK REVIEW

۱- رسپتور H1 در عضلات صاف قرار دارد و پاسخ آن به صورت درد و خارش پوست، انقباض برونش و اتساع عروق است.

۲- رسپتور H2 با فعال کردن آدنیلیل سیکلاز موجب افزایش cAMP داخل سلولی می‌شود. این رسپتور موجب ترشح اسید معده می‌گردد.

۳- رسپتور H3 در تنظیم پیش سیناپسی انتقال عصبی هیستامینرژیک دستگاه عصبی نقش دارد.

۴- آنتاگونیست رسپتور H1 نسل دوم فاقد اثرات خواب‌آلودگی و اتونوم هستند، این داروها عبارتند از:

(الف) فکسوفنادین

(ب) لوراتادین

(ج) ستیریزین

۵- دیفن‌هیدرامین، دیمن‌هیدرینات، سیکلیزین، مکلیزین و پرومتازین در درمان بیماری حرکت به کار برده می‌شوند.

۶- داروهای مهارکننده متابولیسم کبدی، مثل ضدقارچ‌های آزول در متابولیسم ترفنادین و استمیزول اختلال ایجاد کرده و موجب آریتمی مرگبار می‌شوند.



دارو درمانی آسم و COPD

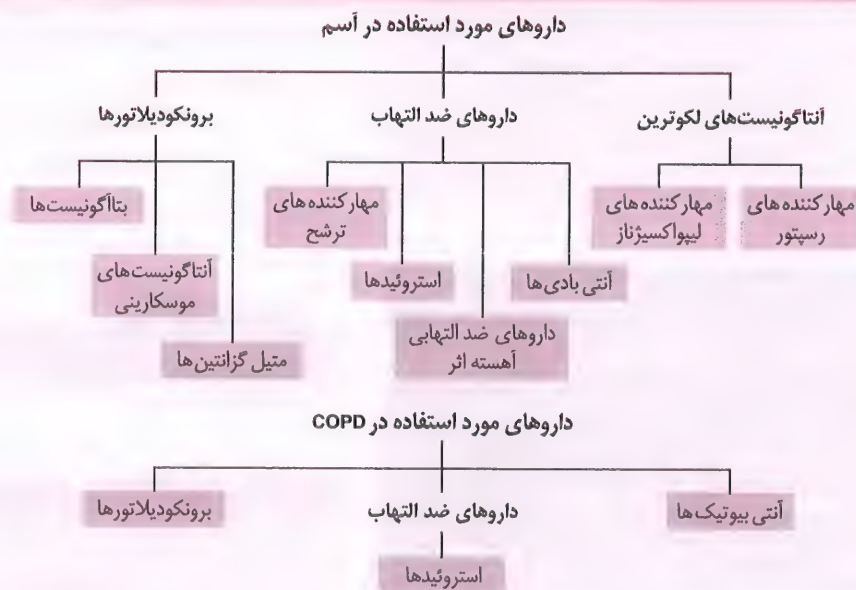
آنالیز آماری سؤالات فصل ۸

درصد سؤالات فصل ۸ در ۲۰ سال اخیر: ۴۶/۶۲٪

مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

- ۱- β_2 آگونیست‌ها، ۲- آنتاگونیست‌های موسکارینی، ۳- نقس کورتیکواستروئیدها در درمان آسم، ۴- تثوفیلین، ۵- کرومولین و ندوکرومیل

Preview



مصرف سیگار را مبتلا می‌سازد. علائم حملات Exacerbation مانند ویز، تنگی نفس و سرفه اغلب توسط عفونت‌های تنفسی فوقانی تحریک می‌شوند (مثل آسم). COPD بیشتر با التهاب نوتروفیلی همراه است تا ائوزینوفیلی. **توجه!** COPD با برونکودیلاتورها به صورت ضعیفی برگشت پذیر بوده و کمتر از آسم به کورتیکواستروئیدها پاسخ می‌دهد.



استراتژی درمان آسم

▣ **داروهای مفید در آسم:** داروهای مفید در آسم، عبارتند از: برونکودیلاتورها (شل کننده‌های عضلات صاف) و داروهای ضد التهابی

▣ **درمان آسم حاد:** برونکواسپاسم حاد باید به سرعت توسط برونکودیلاتورها درمان شود. از جمله این داروها می‌توان به β_2 آگونیست‌ها، آنتاگونیست‌های موسکارینی و تثوفیلین اشاره کرد.



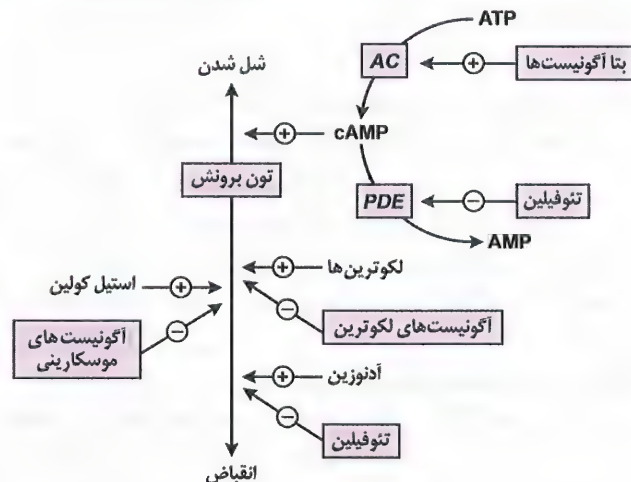
فیزیوپاتولوژی

▣ **آسم:** آسم با التهاب راه‌های هوایی و حملات برگشت پذیر برونکواسپاسم مشخص می‌شود.

● **پاسخ زودرس (انقباض برونش‌ها و افزایش ترشحات):** علت برونکواسپاسم در آسم، ترشح مدياتورها از ماست سل‌های حساس شده توسط IgE است. این مدياتورها عبارتند از: لکوترین‌های LTC4، LTD4، تریپتاز، هیستامین و پروستاگلندین D2

● **پاسخ دیررس (التهاب):** مدياتورهای کموتاکتیک (مانند LTB4)، سلول‌های التهابی را به سمت مجاری هوایی جذب کرده و سیتوکین‌ها و آنزیم‌های متعددی ترشح شده که موجب التهاب می‌شوند.

▣ **COPD:** COPD با آسیب دائمی مجاری هوایی و پارانشیم ریه مشخص می‌شود. COPD بیشتر افراد مسن (به ویژه افراد با سابقه طولانی



شکل ۸-۱. مکانیسم اثر بتا آگونیست‌ها، آنتاگونیست‌های موسکارینی، تئوفیلین و آنتاگونیست‌های لکوترین بر تون برونش در آسم.
AC=Adenyl Cyclase, PDE=Phosphodiesterase

مثال انتخاب اول در برطرف کردن حملات آسم کدام مورد است؟

(پراترینی اسفند ۹۳ - قطب ۵ کشوری [دانشگاه شیراز])

- الف) سالمترول استنشاقی
- ب) سالبوتامول استنشاقی
- ج) تزریق داخل وریدی هیدروکورتیزون
- د) تزریق داخل وریدی آمینوفیلین

الف ب ج د

مثال کدامیک از آگونیست‌های گیرنده‌های بتا آدرنرژیک برای پیشگیری از حملات آسم مناسب‌تر است؟

(دستیاری - اسفند ۸۲)

- الف) آلبوترول
- ب) تربوتالین
- ج) سالمترول
- د) متاپروترونول

الف ب ج د

مثال مصرف طولانی مدت سالمترول، که یک β_2 آگونیست طولانی اثر بوده، با کاهش تعداد گیرنده‌های بتا موجب افزایش مرگ ناشی از حملات آسم می‌شود. کدامیک از داروهای زیر برای کنترل این پدیده به همراه سالمترول تجویز می‌شود؟

(پراترینی اسفند ۹۵ - قطب ۲ کشوری [دانشگاه تبریز])

- الف) تئوفیلین
- ب) مونته‌لوکاست
- ج) فلوتیکازون
- د) کرومولین سدیم

الف ب ج د

مثال تجویز یک β_2 آگونیست انتخابی در بیماری آسم، کدامیک از عوارض زیر را به همراه خود دارد؟

(پراترینی - شهریور ۱۴۰۰)

- الف) تحریک مستقیم ترشح رنین
- ب) کاهش قند خون
- ج) لرزش عضله اسکلتی
- د) اتساع عروق پوست

الف ب ج د

نکته اکسیژن نازال یک درمان اصلی برای برونکواسپاسم حاد به هر دلیلی است.

درمان پیشگیری کننده درازمدت: برای این منظور باید از داروهای ضدالتهابی استفاده کرد. مهمترین داروی ضدالتهابی در درمان آسم مزمن، کورتیکواستروئیدها هستند.

۱- β_2 آگونیست‌های طولانی اثر، پاسخ به کورتیکواستروئیدها را بهتر می‌کنند.

۲- آنتی بادی‌های ضد IgE نیز برای درمان طولانی مدت مفید هستند.

۳- آنتاگونیست‌های لکوترین هم موجب اتساع برونش‌ها شده و هم اثرات ضدالتهابی دارند.



آگونیست‌های β آدرنرژیک

انواع و فارماکوکینتیک: مهمترین سمپاتومیمتیک‌ها در رفع برونکواسپاسم آسم، β_2 آگونیست‌ها هستند. β_2 آگونیست‌ها به صورت آنروسل به کار برده شده، لذا عوارض جانبی و دوز درمانی مورد نیاز، کم می‌شود. **داروهای کوتاه اثر:** تربوتالین، آلبوترول و متاپروترونول داروهای کوتاه اثر بوده که مدت اثر ۴ ساعت یا کمتر دارند.

داروهای طولانی اثر: سالمترول، فورمترول، اینداکاترول و ویلانترول آگونیست β_2 طولانی اثر هستند. مدت اثر این داروهای ۱۲ تا ۲۴ ساعت است. اینداکاترول و ویلانترول فقط در درمان COPD تأیید شده‌اند.

مکانیسم و اثرات: این داروها آدنیل سیکلز را از طریق مسیر رسپتور β_2 - پروتئین Gs - آدنیل سیکلز تحریک کرده و cAMP را در عضلات صاف افزایش می‌دهند که موجب اتساع برونش‌ها می‌شود (شکل ۸-۱).

کاربرد بالینی: خط اول درمان آسم، داروهای سمپاتومیمتیک هستند. **سمپاتومیمتیک‌های کوتاه اثر:** سمپاتومیمتیک‌های کوتاه اثر (آلبوترول، متاپروترونول، تربوتالین)، فقط در درمان حملات حاد برونکواسپاسم مؤثر هستند. تقریباً در تمام بیماران، β آگونیست‌های کوتاه اثر، مؤثرترین گشادکننده‌های برونش در حملات حاد آسم بوده، در نتیجه داروهای انتخابی هستند.

توجه سمپاتومیمتیک‌های کوتاه اثر، ۴ ساعت اثر داشته و در درمان پروفیلاکتیک مؤثر نیستند.

سمپاتومیمتیک‌های طولانی اثر: سمپاتومیمتیک‌های طولانی اثر مثل سالمترول و فورمترول، ۱۲ ساعت اثر داشته، لذا برای درمان پروفیلاکتیک به کار برده می‌شوند. از این داروها نباید در حملات حاد استفاده کرد، چرا که آغاز اثر آنها آهسته است؛ همچنین اگر از این داروها به تنهایی استفاده شود، مورتالیتی آسم را افزایش می‌دهند، در صورتی که در ترکیب با استروئیدها، کنترل آسم را بهتر می‌کنند.

عوارض

۱- از عوارض شایع β_2 آگونیست‌ها، ترمور عضلات اسکلتی است.

۲- حتی با تجویز استنشاقی، عوارض قلبی (تاکی کاردی) شایع است.

۳- تولهانس و تاکی فیلاکسی از عوارض استفاده طولانی مدت داروهای کوتاه اثر است.

۴- با مصرف بیش از حد این داروها، بروز آریتمی و ترمور شایع تر است.

نکته اکثر افراد مبتلا به COPD همزمان به بیماری قلبی مبتلا هستند و ممکن است حتی با دوز طبیعی این داروها دچار آریتمی شوند.

مثال کدام از داروهای زیر از طریق افزایش قدرت انقباضی دیافراگم

موجب بهبود عملکرد ریوی در بیماران مبتلا به COPD می شود؟

(پراترنی شهرپور ۹۸ - قطب ۸ کشوری [دانشگاه کرمان])

- | | |
|------------------|------------------|
| (الف) سالبوتامول | (ب) تتوفیلین |
| (ج) فلوتیکازون | (د) ایپراتروپیوم |

الف ب ج د

مثال مصرف بیش از حد کدامیک از داروهای ضدآسم زیر می تواند

موجب حملات صرعی (تشنج) شود؟

- | | |
|----------------|------------------|
| (الف) تتوفیلین | (ب) پردنیزولون |
| (ج) سالبوتامول | (د) ایپراتروپیوم |

الف ب ج د

**آنتاگونیست های موسکارینی****انواع و فارماکوکینتیک**

● **ایپراتروپیوم**: ایپراتروپیوم، داروی مؤثری بوده که به صورت آئروسل مصرف می شود. ایپراتروپیوم پس از جذب، سریعاً متابولیزه شده و اثر سیستمیک اندکی دارد.

● **تیوتروپیم، آکلیدینوم و آکلیدینوم**: این داروها آنتاگونیست های موسکارینی طولانی اثر بوده و در COPD استفاده می شوند.

■ **مکانیسم عمل**: این داروها، رستورهای موسکارینی M3 را به طور رقابتی در راه های هوایی بلوک نموده و از برونکواسپاسم ناشی از فعالیت واگ جلوگیری می کنند.

■ **اثرات**: آنتاگونیست های موسکارینی در برخی از بیماران مبتلا به آسم (به ویژه کودکان) و بسیاری از مبتلایان به COPD انقباض مجاری هوایی را برطرف می کنند. این داروها بر روی التهاب مزمن آسم اثری ندارند.

کاربرد بالینی

● **آسم**: آنتاگونیست های موسکارینی استنشاقی در $\frac{1}{3}$ تا $\frac{2}{3}$ مبتلایان به آسم مؤثر هستند، در حالی که β_2 آگونیست ها در ۱۰۰٪ مبتلایان به آسم اثر دارند. لذا در آسم حاد، داروهای انتخابی، β_2 آگونیست های استنشاقی هستند.

● **COPD**: در مبتلایان به COPD، آنتاگونیست های موسکارینی در رفع حملات برونکواسپاسم حاد از β_2 آگونیست ها، مؤثرتر بوده و عوارض کمتری دارند.

■ **عوارض**: ایپراتروپیوم اثرات سیستمیک کمی دارد. در صورت تجویز مقادیر بیش از حد دارو، عوارض شبه آتروپینی ایجاد می شود.

✎ **نکته** برخلاف β_2 آگونیست ها، آنتاگونیست های موسکارینی موجب ترمور یا آریتمی نمی شوند (۱۰۰٪ امتحانی).

مثال کدامیک از داروهای زیر در درمان بیماری COPD ارجح تر است؟

(پراترنی شهرپور ۹۲ - قطب ۷ کشوری [دانشگاه اصفهان])

- | | |
|------------------|------------------|
| (الف) سالبوتامول | (ب) کرومولین |
| (ج) زافیرولوکاست | (د) ایپراتروپیوم |

الف ب ج د

متیل گزانتین ها

■ **انواع و فارماکوکینتیک**: متیل گزانتین ها مشتقات پورین هستند. تتوفیلین تنها متیل گزانتین مصرفی در آسم است. تتوفیلین از راه خوراکی فعال بوده و انواع آهسته رهش آنها نیز وجود دارند.

● **متابولیسم**: تتوفیلین توسط P450 کبدی متابولیزه می شود.

● **کلیرانس**: کلیرانس تتوفیلین، به سن (در نوجوانان بیشتر است)، استعمال سیگار (در سیگاری ها بیشتر است) و مصرف همزمان داروهای مهارکننده P450، بستگی دارد.

■ **مکانیسم عمل**: متیل گزانتین ها، با مهار فسفودی استراز (که cAMP را به AMP تجزیه می کند)، موجب افزایش cAMP می شود.

● **ایزوفرم های فسفودی استراز (PDE)**

۱- PDE3: ایزوفرم اصلی ایجاد برونکودیلاتاسیون توسط متیل گزانتین ها است.

۲- PDE4: موجب مهار سلول های التهابی می شود. روفلومیلاستیت مهارکننده PDE4 است.

اثرات

۱- مهم ترین اثر درمانی تتوفیلین در آسم، برونکودیلاتاسیون است.

۲- تتوفیلین همچنین موجب افزایش قدرت انقباضی دیافراگم در بعضی از بیماران می شود. این اثر در COPD مفید است.

۳- سایر اثرات دوزهای درمانی عبارتند از: تحریک CNS، تحریک قلب، اتساع عروق، افزایش مختصر فشارخون (به علت ترشح نوراپی نفرین)، دیوزرو افزایش حرکات دستگاه گوارش

کاربرد بالینی

● **آسم و COPD**: کاربرد اصلی متیل گزانتین ها در آسم و COPD است.

۱- **تتوفیلین Slow release** (جهت کنترل آسم شبانه) پرکاربردترین این داروها است. البته هیچ کدام از این داروها مانند β_2 آگونیست ها بی خطر و مؤثر نیستند.

۲- **آمینوفیلین**، نمک تتوفیلین بوده و برای تجویز وریدی استفاده می شود.

۳- **روفلومیلاست**: مهارکننده اختصاصی PDE4 بوده و برای درمان COPD تأیید شده است.

● **لنگش متناوب**: پنتوکسی فیلین مشتق متیل گزانتینی بوده و در درمان لنگش متناوب به کار می رود. اثر این دارو از طریق کاهش ویسکوزیته خون است.

! **توجه** مصرف غیردارویی متیل گزانتین ها (در قهوه، چای و کاکائو) بسیار بیشتر از مصرف دارویی آن است. ۲ فنجان قهوه غلیظ حاوی مقادیر کافی متیل گزانتین جهت ایجاد برونکودیلاتاسیون است.

■ **عوارض**: دیسترس گوارشی، ترمور و بی خوابی عوارض جانبی اصلی تتوفیلین هستند.

مسمومیت و Overdose

۱- مسمومیت با متیل گزانتین ها موجب تهوع شدید، استفراغ، هیپوتانسیون، آریتمی قلبی و تشنج می شود.

۲- مسمومیت شدید با تتوفیلین به علت آریتمی و تشنج، کشنده است.

● **آنتی دوت**: آنتی دوت مسمومیت با تتوفیلین، بتا بلوکرها هستند.

■ **تداخلات دارویی**: سایمتیدین، فلوروکینولون ها، آب گریپ فورت، ماکرولیدها، ایزونیازید و زیلوتن موجب مهار متابولیسم کبدی تتوفیلین می شوند.

مثال در بیمار مبتلا به آسم تجویز توأم کدام دارو با سالمترول از طریق افزایش پاسخ‌دهی گیرنده‌های بتا‌آدرنرژیک در مجاری هوایی موجب کنترل بهتر بیماری می‌شود؟

- (الف) ایپراتروپیوم
(ب) مونته‌لوکاست
(ج) فلوتیکازون
(د) کتوتیفن

الف ب ج د



آنتاگونیست‌های لکوترین

■ بلوک‌کننده‌های رسپتور لکوترین

- انواع: دو داروی مهم این گروه، عبارتند از:
۱- مونته‌لوکاست
۲- زافیرلوکاست

● **مکانیسم عمل:** این داروها، آنتاگونیست رسپتور لکوترین LTD4 هستند. همچنین LTE4 را نیز مهار می‌کنند. این داروها به صورت خوراکی مصرف می‌شوند.

● **کاربرد بالینی:** این داروها در مقابل حملات برونکواسپاسم القاء شده به وسیله آسپرین، آنتی‌ژن و ورزش مؤثر هستند.

★ **نکته** آنتاگونیست‌های رسپتور لکوترین جهت حملات حاد آسم، توصیه نمی‌شوند.

● **عوارض جانبی:** دو عارضه نادر این داروها، عبارتند از:

- ۱- سندرم چرچ اشتراوس
- ۲- آنژییت گرانولوماتوی آلرژیک

■ مهارکننده‌های لیپواکسیژناز

● **زیلوتن:** زیلوتن، مهارکننده لیپواکسیژناز بوده که به صورت خوراکی فعال است.

● **مکانیسم عمل:** زیلوتن، آنزیم ۵-لیپواکسیژناز که یک آنزیم مهم در تبدیل اسید آراشیدونیک به لکوترین‌هاست را مهار می‌کند.

● **کاربرد بالینی:** زیلوتن در برونکواسپاسم ناشی از ورزش، آسپرین و آنتی‌ژن مؤثر است.

● **عوارض جانبی:** عارضه زیلوتن، افزایش آنزیم‌های کبدی است.

مثال اثر کدامیک از داروهای ضد آسم زیر از طریق مهار گیرنده لکوترین‌ها (LTD4) اعمال می‌شود؟

(پراترنی شهرپور ۹۵ - قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])

- (الف) مونته‌لوکاست
(ب) آمینوفیلین
(ج) بکلومتازون
(د) سالبوتامول

الف ب ج د

مثال کدامیک از داروهای زیر با مهار آنزیم ۵-لیپواکسیژناز اثر ضد آسم خود را ایجاد می‌کند؟

(پراترنی شهرپور ۹۴ - قطب ۵ کشوری [دانشگاه شیراز])

- (الف) تتوفیلین
(ب) زیلوتن
(ج) زافیرلوکاست
(د) کرومولین سدیم

الف ب ج د

مثال مصرف تمام داروهای برونکودیلاتور زیر می‌تواند موجب لرزش و تپکی کاردی شود، بجز:

- (الف) سالبوتامول
(ب) ایپراتروپیوم بروماید
(ج) تتوفیلین
(د) فورمترو

الف ب ج د



کورتیکواستروئیدها

■ انواع و فارماکوکینتیک: تمام کورتیکواستروئیدها در آسم شدید مؤثر هستند.

● **کورتیکواستروئیدهای خوراکی:** تجویز کورتیکواستروئیدهای خوراکی (معمولاً پردنیزولون) تنها زمانی اندیکاسیون دارد که سایر درمان‌ها ناموفق باشند.

● **کورتیکواستروئیدهای استنشاقی:** کورتیکواستروئیدهای استنشاقی (بکلومتازون، بودزوناید، دگزامتازون، فلونیزولاید و فلوتیکازون) معمولاً بی‌خطر بوده و خط اول درمان آسم متوسط تا شدید هستند.

● **کورتیکواستروئیدهای وریدی:** استروئیدهای وریدی که برای درمان استاتوس آسماتیکوس به کار می‌روند، عبارتند از: پردنیزولون (متابولیت فعال پردنیزون) و هیدروکورتیزون (کورتیزول)

■ **مکانیسم عمل:** مکانیسم عمل کورتیکواستروئیدها، عبارتند از:

۱- کاهش ساخت اسید آراشیدونیک توسط فسفولیپاز A2

۲- مهار بیان COX-2

۳- کاهش غلظت پروستاگلندین‌ها و لکوترین‌ها

۴- افزایش پاسخ رسپتورهای β - آدرنرژیک راه‌های هوایی

■ کاربرد بالینی

● **نوع استنشاقی:** گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی، در مواردی که آسم به بتا آگونیست‌های استنشاقی پاسخ نمی‌دهد، به کار می‌روند. کاربرد زودهنگام آنها، مانع از تغییرات التهابی پیشرونده شدید می‌شود.

★ **نکته** کورتیکواستروئیدهای استنشاقی به طور شایع به عنوان خط اول درمان در مبتلایان به آسم متوسط تا شدید به کار می‌روند.

● **نوع خوراکی:** در آسم شدید، پردنیزون خوراکی پس از بستری کردن بیمار، آغاز شده و قبل از مرخص کردن بیمار، آن را به نوع استنشاقی یا خوراکی با مصرف یک روز در میان، تبدیل می‌کنند.

● **نوع وریدی:** در آسم استاتوس (پایدار)، کورتیکواستروئید وریدی، نجات‌دهنده است.

■ عوارض

● **سرکوب آدرنال:** مصرف مکرر کورتیکواستروئید استنشاقی، موجب درجات خفیفی از سرکوب آدرنال می‌شود. اگر کورتیکواستروئید خوراکی به کار رود، با تبدیل دوز دارو به مصرف یک روز در میان، سرکوب آدرنال کاهش می‌یابد (تجویز دوز بالاتر به صورت یک روز در میان به جای دوز پائین هر روز). کورتیکواستروئیدهای استنشاقی در کودکان، تأخیر خفیفی در رشد ایجاد می‌کنند، اما در نهایت به رشد طبیعی خود می‌رسند.

● **کاندیدیازیس:** به طور شایع‌تر، کورتیکواستروئیدهای استنشاقی موجب تغییر فلور اوروفارنکس و کاندیدیازیس می‌شوند. کاندیدیازیس را می‌توان با محلول‌های حاوی کلوتریمازول کنترل کرد.

● **عوارض سیستمیک:** در بیمارانی که کورتیکواستروئید سیستمیک به مدت بیشتر از ۲ هفته استفاده می‌کنند، عوارض سیستمیک رخ می‌دهد.

□ نقش آنتی بیوتیک‌ها: آنتی بیوتیک‌ها در COPD مهم‌تر از آسم هستند زیرا حملات Exacerbation توسط عفونت‌های تنفسی ایجاد می‌شوند.

PLUS

Next Level

یادم باشد که

GUIDELINES & BOOK REVIEW

۱- سالمترول یک β_2 آگونیست انتخابی طولانی‌اثر با شروع اثر آهسته است. سالمترول اگر به تنهایی مصرف شود مورتالیتی آسم را بالا می‌برد ولی در ترکیب با کورتیکواستروئید استنشاقی کنترل آسم را بهتر می‌کند.

۲- آلبوتروپیک یک β_2 آگونیست انتخابی است ولیکن در دوزهای متوسط یا زیاد موجب القای اثرات β_1 قلبی و اثر بر روی عضله صاف و مخطط با واسطه β_2 می‌شود. آلبوتروپیک موجب دیورز نمی‌شود.

۳- عوارض جانبی β_2 آگونیست‌ها، عبارتند از:

- ترمور عضلات اسکلتی
- عوارض قلبی (تاکی کاردی و آریتمی)
- تاولانس و تاکی فیلاکسی

۴- برخلاف β_2 آگونیست‌ها، آنتاگونیست‌های موسکارینی (مثل ایپراتروپیوم) موجب ترمور یا آریتمی نمی‌شوند.

۵- ایپراتروپیوم مفیدترین برونکودیلاتور در COPD است. ایپراتروپیوم در مبتلایان به COPD موجب آریتمی نمی‌شود.

۶- کورتیکواستروئیدها موجب برونکودیلاتاسیون نمی‌شوند.

۷- اگر کورتیکواستروئیدهای خوراکی باید مصرف شوند، درمان یک روز در میان ارجح است، زیرا با رشد کودکان کمتر تداخل ایجاد می‌کنند.

۸- کورتیکواستروئیدهای استنشاقی ریسک کاندیدایازیس اورفازنکس را افزایش می‌دهند.

۹- کورتیکواستروئیدهای تزریقی (مثل پردنیزولون) جان مبتلایان به استاتوس آسماتیکوس را نجات می‌دهند.

۱۰- هیستامین در ایجاد آسم نقشی ندارند، لذا تجویز دوز بالای آنتی هیستامین در آسم بی‌ارزش است.

۱۱- تثوفیلین یک برونکودیلاتور بوده که به شکل خوراکی مصرف می‌گردد. عوارض جانبی تثوفیلین، عبارتند از:

- ترمور و بی‌خوابی
- آریتمی قلبی
- تشنج

۱۲- آنتی دوت مسمومیت با تثوفیلین، بتابلوکرها هستند.

۱۳- کرومولین و ندوکرومیل فقط جهت پروفیلاکسی مفید هستند. این داروها ماست سل‌ها را استحکام می‌بخشند.

۱۴- زیلوتن، آنزیم ۵ - لیپوآکسیژنازا را مهار می‌کند، زافیرلوکاست و مونته‌لوکاست آنتاگونیست رسپتور لکوترین‌ها (به ویژه LTD4) هستند.

۱۵- اومالیزوماب یک آنتی بادی منوکلونال ضد IgE انسانی بوده که برای پیشگیری از حملات آسم شدید به کار برده می‌شود.

کرومولین و ندوکرومیل

□ **فارماکوکینتیک:** کرومولین و ندوکرومیل بسیار نامحلول بوده و لذا به صورت آنروسل تجویز می‌شوند.

□ **مکانیسم عمل:** مکانیسم عمل این داروها، کاهش ترشح مدیاتورها (لکوترین‌ها و هیستامین) از ماست سل‌ها است. این داروها برونکودیلاتور نبوده، اما از برونکواسپاسم متعاقب تماس با آنتی ژن جلوگیری می‌کنند.

□ **اثرات:** این داروها از راه هوایی جذب نمی‌شوند و فقط اثرات موضعی دارند.

□ **کاربرد بالینی**

۱- مهم‌ترین کاربرد کرومولین و ندوکرومیل، آسم (به ویژه در اطفال) است.
۲- قطره بینی و قطره چشمی کرومولین جهت تب یونجه (Hay fever) به کار برده می‌شود.

۳- از کرومولین خوراکی برای پیشگیری از آلرژی‌های غذایی استفاده می‌شود.

□ **عوارض:** این داروها در صورت مصرف به شکل آنروسل ممکن است موجب سرفه و تحریک راه‌های هوایی شوند. آلرژی دارویی نادر است.

□ **مثال** کدامیک از داروهای زیر با مهار دگرانوله شدن ماست سل، مانع بروز اثر هیستامین می‌شود؟ (پراترنی اسفند ۹۷ - قطب ۶ کشوری / دانشگاه زنجان)

- | | |
|------------------|---------------|
| الف) آکلیدینیوم | ب) تیوتروپیوم |
| ج) کرومولین سدیم | د) زیلوتن |

الف) ب) ج) د)

آنتی بادی ضد IgE

□ **اومالیزوماب:** اومالیزوماب یک آنتی بادی منوکلونال ضد IgE انسانی است که از موش تولید می‌شود.

• **مکانیسم عمل:** این آنتی بادی به IgE روی ماست سل‌های حساس شده متصل شده و مانع از فعال‌سازی با آنتی ژن‌های محرک در آسم و از آزاد شدن مدیاتورهای التهابی پیشگیری می‌کند.

• **کاربرد بالینی:** اومالیزوماب از راه تزریقی استفاده شده و برای پیشگیری از حملات آسم شدید به کار می‌رود.

□ **بنرالیزوماب، مپولیزوماب و رزلیزوماب:** این آنتی بادی‌ها، اینترلوکین-۵ (IL-5) را هدف قرار می‌دهند.

□ **دوپیلوماب:** رسپتور IL-4 و IL-13 را هدف می‌گیرد.

استراتژی درمان COPD

□ **درمان COPD:** برونکودیلاتورها از جمله بتا آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های موسکارینی در درمان COPD مؤثر هستند.

۱- کورتیکواستروئیدها در درمان COPD به اندازه آسم مؤثر نیستند.

۲- از آنجایی که COPD معمولاً با بیماری‌های قلبی همراه است، برخی از مبتلایان به COPD، داروهای آنتی موسکارینی را بهتر از بتا آگونیست‌ها تحمل می‌کنند.

۳- تثوفیلین و روفلومیلاست ممکن است مفید باشند.

□ **پروفیلاکسی در COPD:** ترکیب یک بتا آگونیست طولانی‌اثر با یک بلوک‌کننده موسکارینی طولانی‌اثر برای پروفیلاکسی در COPD ارجح است.

www.kaci.ir

داروهای آرام بخش - خواب آور

آنالیز آماری سؤالات فصل ۹

درصد سؤالات فصل ۹ در ۲۰ سال اخیر: ۳/۵۹٪

مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

- ۱- داروهای جدید خواب آور (زولپیدم، زالپلون، اس زوپیکلون)، ۲- فلومازنیل، ۳- مکانیسم عمل بنزودیازپین‌ها، ۴- بوسپرون

Preview

داروهای آرام بخش - خواب آور



فارماکوکینتیک

▣ **جذب و توزیع دارو:** اغلب این داروها محلول در چربی بوده و از طریق دستگاه گوارش جذب می‌شوند. داروهایی مثل تیوپنتال که حلالیت بالایی در چربی دارند، به سرعت وارد CNS می‌شوند و می‌توان از آنها برای القای بیهوشی استفاده کرد.

▣ **متابولیسم و دفع:** متابولیسم داروهای آرام بخش - خواب آور اکثراً در کبد صورت می‌گیرد. اکثر این داروها قبل از دفع، به وسیله آنزیم‌های کبدی متابولیزه می‌شوند.

● **بنزودیازپین‌ها:** تعدادی از بنزودیازپین‌ها به طور اولیه به متابولیت‌های فعال با نیمه عمر طولانی تبدیل می‌شوند. پس از گذشت چند روز درمان با دیازپام و فلورازپام تجمع متابولیت‌های فعال موجب خواب‌آلودگی شدید می‌شود. لورازپام و اگرازپام در خارج از کبد کنژوگه می‌شوند و متابولیت فعال ایجاد نمی‌کنند، به همین دلیل در مبتلایان به نارسایی کبد می‌توان از لورازپام و اگرازپام استفاده کرد (۱۰۰٪ امتحانی).

● **باربیتورات‌ها:** از میان باربیتورات‌ها، فنوباربیتال بدون هیچگونه تغییری از ادرار دفع می‌شود ولی سایر آنها به شکل گسترده متابولیزه می‌گردند.

داروهای آرام بخش - خواب آور

داروهای آرام بخش - خواب آور، اثر مهارکننده بر روی CNS داشته و موجب سدیشن (با کاهش اضطراب) یا خواب‌آلودگی (القای خواب) می‌شوند و شامل انواع زیر هستند:

۱- بنزودیازپین‌ها: این داروها مهمترین داروهای آرام بخش - خواب آور هستند.

۲- باربیتورات‌ها

۳- داروهای متفرقه: کاربامات‌ها، الکل و اترهای حلقوی

۴- داروهای آتپیک

(الف) بوسپرون

(ب) داروهای خواب آور پرکاربرد: زولپیدم، زالپلون و اس زوپیکلون

(ج) آگونیست‌های ملاتونین

(د) آنتاگونیست‌های اُرکسین



شکل ۹-۱. مدت اثر انواع بنزودیازپین ها

سایر داروها: داروهای خواب آور زولپیدم، زالپلون و اس زوپیکلون، اگرچه بنزودیازپین نیستند ولی اثرات آنها بر روی CNS از طریق رسپتورهای بنزودیازپینی (BZ1 یا BZ2) است.

آنتاگونیست: آنتاگونیست این داروها، فلومازنیل است.

مثال افزایش اثر مهاری GABA توسط بنزودیازپین ها با کدام مکانیسم صورت می گیرد؟

- (الف) افزایش فرکانس باز شدن کانال های کلر
(ب) کاهش فرکانس باز شدن کانال های کلر
(ج) افزایش فرکانس باز شدن کانال های سدیم
(د) کاهش فرکانس باز شدن کانال های سدیم

الف ب ج د

سایر داروها: به علت متابولیسم سریع کبدی، مدت اثر زولپیدم کوتاه است. زالپلون به علت متابولیسم توسط سیتوکروم P450 نیمه عمر کوتاه تری نسبت به زولپیدم دارد. اس زوپیکلون نیز توسط سیتوکروم P450 متابولیزه شده و نیمه عمر آن ۶ ساعت است.

مدت اثر

- مدت اثر چند ساعت: به ترتیب از مدت اثر کمتر به بیشتر، عبارتند از:
(الف) زالپلون کمترین مدت اثر را دارد.
(ب) مدت اثر تریازولام، زولپیدم و اس زوپیکلون با هم برابر بوده و بیشتر از زالپلون است.
(ج) کلرال هیدرات، از داروهای فوق الذکر بیشترین طول مدت اثر را دارد.
مدت اثر بیشتر از ۳۰ ساعت: کلردیازپوکساید، کلرازپات، دیازپام و فنوباریتال در این گروه قرار دارند (شکل ۹-۱).

مثال در درمان سندرم محرومیت از الکل یک بیمار مبتلا به اختلال کبدی، تجویز کدامیک از داروهای آرام بخش زیر مناسب است؟ (دستیاری - تیر ۱۴۰۰)

- (الف) لورازپام
(ب) دیازپام
(ج) کلردیازپوکساید
(د) سکوباریتال

الف ب ج د

مکانیسم عمل

بنزودیازپین ها: GABA، ترانسمیتری بوده که بیشترین اثرات مهاری در CNS را دارد و رسپتور GABA-A این اثرات مهاری را دریافت می کند.

رسپتورهای بنزودیازپینی

۱- رسپتورهای بنزودیازپینی (BZ) بر روی مولکول GABA-A قرار داشته و در نقاط مختلفی از مغز از جمله تالاموس، دستگاه لیمبیک و کورتکس مغزی وجود دارند. با اتصال بنزودیازپین ها به این رسپتورها، یون کلر جریان می یابد و اثرات مهاری گابا تشدید می گردد. بنزودیازپین ها فرکانس باز شدن کانال کلر را به واسطه گابا افزایش داده و اثرات مهاری گابا را از طریق افزایش هدایت یون کلر، تسهیل می کنند.

۲- رسپتورهای GABA-B به کانال های پتاسیمی متصل بوده و تحریک این رسپتورها (به عنوان مثال با باکلوفن) موجب باز شدن این کانال ها و ایجاد هیپرپلاریزاسیون می شود.

آنتاگونیست: آنتاگونیست گیرنده های بنزودیازپین، فلومازنیل بوده و اثرات این داروها را بر سیستم CNS کم می کنند (۱۰۰٪ امتحانی).

آگونیست های معکوس: بتا - کاربولین ها تمایل زیادی به رسپتورهای BZ داشته و موجب اثرات اضطرابی و تشنجی می شوند. این گروه از داروها به عنوان آگونیست های معکوس طبقه بندی می شوند.

باربیتورات ها: باربیتورات ها زمان باز بودن کانال کلر به واسطه GABA را طولانی کرده و فعالیت نورونی را در ساختمان رتیکولار مغز میانی مهار می کنند. اثرات مهاری GABA و گلیسین توسط این داروها تسهیل و طولانی می شوند. باربیتورات ها همچنین می توانند گلوتامیک اسید و کانال های سدیمی را بلوک کنند.

رسپتورها: باربیتورات ها به رسپتورهای GABA-A متصل می شوند ولی محل اتصال آنها با محل اتصال بنزودیازپین ها متفاوت است.

آنتاگونیست: فلومازنیل بر روی باربیتورات ها اثر آنتاگونیستی ندارد.

یادآوری بیشتر داروهای آرام بخش - خواب آور در دوزهای بالا، اثر شل کنندگی عضلانی دارند ولی دیازیپام در دوز سداتیو نیز، عضلات را شل می کند. **سرکوب بصل النخاع (مدولا):** داروهای آرام بخش - خواب آور قدیمی به ویژه الککل و باربیتورات اگر با دوز بالا مصرف شوند، می توانند موجب سرکوب نورون های بصل النخاع شوند؛ این امر موجب ایست تنفسی، هیپوتانسیون و کلاپس قلبی - عروقی می شود. این اثرات عامل مرگ در موارد خودکشی با Overdose این داروها است.

تولرانس: تولرانس (کاهش پاسخدهی) زمانی ایجاد می شود که داروهای آرام بخش - خواب آور به مدت طولانی و یا با دوز بالا استفاده شوند.

وابستگی (اعتیاد)

● **وابستگی روانی:** وابستگی روانی با مصرف وسواسی این داروها جهت کاهش اضطراب مشخص می شود.

● **وابستگی فیزیولوژیک:** وابستگی فیزیولوژیک به وسیله سندرم محرومیت از دارو (Withdrawal) بعد از قطع ناگهانی دارو مشخص می شود. علائم سندرم محرومیت از داروهای خواب آور - آرام بخش به صورت اضطراب، ترمور، هیپررفلکسی و تشنج بوده و اغلب در استفاده از داروهای کوتاه اثر مثل سکوباربیتال مشاهده می شود.

✦ **نکته ای بسیار مهم:** زولپیدم، زالپلون و اس زوپیکلون کمتر از بنزودیازپین ها موجب وابستگی و اعتیاد می شوند؛ چرا که علائم ترک (Withdrawal) بعد از توقف ناگهانی مصرف، مختصر است.

مثال کدامیک از داروهای زیر تحمل و وابستگی کمتری ایجاد می کند؟

(پراترنی شهرپور ۹۳ - قطب ۷ کشوری / دانشگاه اصفهان)

- | | |
|-------------------|---------------|
| الف) فلورازپام | ب) آلپرازولام |
| ج) کلردیازپوکساید | د) زولپیدم |

الف) ب) ج) د)



کاربردهای بالینی

رفع اضطراب: بنزودیازپین ها جهت درمان دارویی اختلالات حاد اضطرابی و کنترل سریع حملات پانیک به کار می روند.

۱- آلپرازولام و کلونازپام بیشتر از سایر بنزودیازپین ها در درمان طولانی مدت اختلال پانیک و فوبیا به کار برده می شوند (۱۰۰٪ امتحانی).

۲- امروزه داروهای ضد افسردگی جدید جهت درمان اختلالات اضطرابی مزمن به طور قابل توجهی مورد استفاده قرار می گیرند.

بهبود اختلالات خواب

● **بنزودیازپین ها:** می توان از استازولام، فلورازپام و تریازولام جهت درمان بی خوابی اولیه و اختلالات خواب استفاده کرد. در افراد مسن باید دوزهای پائین تری استفاده شود.

● **داروهای جدید:** امروزه برای درمان اختلالات خواب و بی خوابی بیشتر از زولپیدم، زالپلون و اس زوپیکلون استفاده می شود که دلایل آن به قرار زیر است:

- ۱- شروع اثر سریعی دارند.
- ۲- نسبت به بنزودیازپین ها کمتر بر الگوی خواب اثر می گذارند.
- ۳- نسبت به بنزودیازپین ها کمتر موجب اختلالات شناختی در طول روز می شوند.

مثال مکانیسم اثر باربیتورات ها کدام است؟ (PHD فارماکولوژی)

- الف) کاهش زمان بازماندن کانال های کلر
ب) افزایش فعالیت رسپتورهای NMDA
ج) افزایش زمان اثر گابا و گلیسین
د) تشدید اثرات آنتاگونیستی گابا در CNS

الف) ب) ج) د)



فارماکودینامیک

اثرات داروهای آرام بخش - خواب آور بر روی CNS، وابسته به دوز است. آثار آنها از خاصیت ضد اضطراب تا خواب آوری، ایجاد بی هوشی و کوما متغیر است. داروهای خواب آور جدید مانند زولپیدم خطرات کمتری برای مصارف بالینی دارند. اثرات این داروها را می توان به شکل زیر تقسیم بندی کرد:

■ **آرام بخشی (سدیشن):** تمام داروهای این گروه اثر آرام بخشی به همراه اثر ضد اضطراب دارند. اثرات ضد اضطراب اغلب با اختلال اندکی در عملکرد سایکوموتور همراه بوده و مهار گسیختگی رفتاری هم ممکن است رخ دهد.

■ **خواب آوری:** داروهای آرام بخش - خواب آور، شروع خواب را تسریع نموده و طول مدت خواب را افزایش می دهند. خواب REM در مصرف داروهای آرام بخش - خواب آور با دوز بالا کاهش می یابد. اگر دارو بعد از مصرف طولانی مدت به صورت ناگهانی قطع شود، ممکن است خواب REM افزایش یابد.

✦ **نکته ای بسیار مهم:** داروهای خواب آور جدید مانند زالپلون و زولپیدم کمتر روی الگوی خواب اثر می گذارند.

بیهوشی

● **کاهش سطح هوشیاری:** بیشتر داروهای قدیمی در صورتی که با دوز بالا مصرف شوند، موجب کاهش سطح هوشیاری همراه با فراموشی و سرکوب رفلکس ها می شوند.

● **فراموشی آنته گراد:** بنزودیازپین ها بیشتر از سایر داروهای آرام بخش - خواب آور، موجب فراموشی آنته گراد (عدم یادآوری اتفاقاتی که در زمان مصرف دارو رخ داده است) می شوند.

● **القاء بیهوشی:** اغلب باربیتورات ها مانند تیوپنتال و بعضی از بنزودیازپین ها مثل میدازولام، جهت القاء بیهوشی به کار برده می شوند.

اثر ضد تشنج

۱- اکثر باربیتورات ها و برخی بنزودیازپین ها در دوزهای بالا، تشنج را کنترل می کنند ولی موجب خواب آلودگی می شوند.

۲- کلونازپام و فنوباربیتال بدون آنکه موجب خواب آلودگی شوند، اثرات ضد تشنجی دارند.

۳- در استاتوس اپی لپتیکوس، از دوزهای بالای دیاپام، لورازپام و فنوباربیتال وریدی استفاده می شود.

■ **شل کنندگی عضلات:** بیشتر داروهای آرام بخش - خواب آور اگر با دوز بالا تجویز شوند، موجب شل شدن عضلات اسلکتی می شوند.

۱- دیاپام با دوز آرام بخشی موجب رفع اسپاسم عضلانی مثلاً در مبتلایان به Cerebral Palsy می شود.

۲- مپروپامات به صورت اختصاصی به عنوان یک شل کننده عضلات استفاده می شود.



عوارض و تداخلات دارویی

❑ اختلال عملکرد سایکوموتور

- ۱- اختلالات شناختی
 - ۲- کندی سایکوموتور
 - ۳- خواب‌آلودگی در طول روز
- اهمیت: این عوارض به ویژه هنگام رانندگی و کار با ماشین‌آلات، خطرناک است.

● داروهای پُرخطر: تمام این عوارض در هنگام مصرف بنزودیازپین‌های طولانی‌اثر مانند فلورازپام و دیازپام بیشتر است. اما ممکن است حتی بعد از استفاده از یک دوز بنزودیازپین کوتاه‌اثر مانند تریازولام نیز ایجاد شوند.

● داروهای کم‌خطر: زولپیدم و داروهای خواب‌آور جدید در روز بعد از مصرف کندی سایکوموتور مختصری ایجاد می‌کنند که ممکن است با فراموشی همراه باشد. هر چند استفاده از تمام داروهای خواب‌آور می‌تواند موجب اختلال عملکرد و خواب‌آلودگی در طول روز یا حین رانندگی (رانندگی در خواب) شود.

● افراد مُسن: دوز داروهای آرام‌بخش - خواب‌آور در افراد مُسن (که مستعد عوارض سایکوموتور هستند) باید کاهش یابد. خواب‌آلودگی در طول روز در این افراد با افزایش ریسک سقوط و شکستگی‌های استخوانی همراه است.

❑ مصرف بیش از حد: مصرف بیش از حد داروهای آرام‌بخش - خواب‌آور می‌تواند موجب دپرسیون شدید قلبی - عروقی و تنفسی شود. چنین حوادث خطرناکی با مصرف الکل، باربیتورات‌ها و کاربامات‌ها بیش از بنزودیازپین‌ها، رخ می‌دهند.

● درمان مصرف بیش از حد

- ۱- باز نگهداشتن راه هوایی و حمایت تنفسی
- ۲- از فلومازنیل می‌توان به عنوان آنتی‌دوت بنزودیازپین‌ها، اِس‌زوپیکلون، زولپیدم و زالپون استفاده کرد. فلومازنیل بر روی سایر داروهای آرام‌بخش - خواب‌آور اثری ندارد.

❑ سایر عوارض

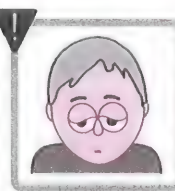
- ۱- ممکن است در افراد مستعد، باربیتورات‌ها موجب پورفیری حاد متناوب شوند (۱۰۰٪ امتحانی).
- ۲- باربیتورات‌ها و کاربامات‌ها موجب القاء آنزیم‌های میکروزومی کبد (مسئول متابولیسم داروها) می‌شوند.
- ۳- کلالر هیدرات اثرات ضدانعقادی کومارین (وارفارین) را افزایش می‌دهد.

❑ تداخلات دارویی: داروهای آرام‌بخش - خواب‌آور در صورتی که در همراهی با داروهای زیر مصرف شوند، اثر تضعیف CNS آنها شدت می‌یابد:

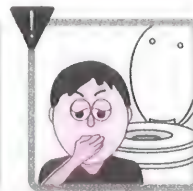
- ۱- مشروبات الکلی
- ۲- داروهای آنتی‌هیستامین
- ۳- داروهای آنتی‌سایکوتیک
- ۴- مُسکن‌های اُپیوئیدی
- ۵- ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای
- ۶- سایر داروهای آرام‌بخش - خواب‌آور



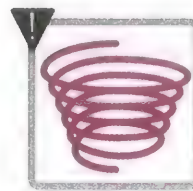
احتمال اعتیاد



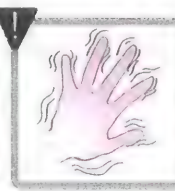
خواب‌آلودگی



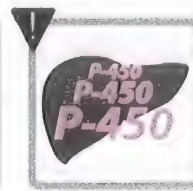
تهوع



سرگیجه



ترمور



القاه آنزیمی

شکل ۲-۹. عوارض جانبی باربیتورات‌ها

❖ نکته‌ای بسیار مهم: داروهای آرام‌بخش - خواب‌آور نباید در اختلالات خواب ناشی از مشکلات تنفسی (مثل آپنه انسدادی خواب [Pickwickian Syndrome]) استفاده شوند.

❑ سایر کاربردهای بالینی

● القای بیهوشی

- ۱- از تیوپنتال به طور شایع جهت القای بیهوشی استفاده می‌شود.
- ۲- از دیازپام و میدازولام برای بی‌هوشی در جراحی‌های سرپایی و کوچک استفاده می‌شود.
- درمان تشنج: از کلونازپام و فنوباریتال جهت درمان تشنج استفاده می‌شود.
- اختلالات دوقطبی: کلونازپام در درمان اختلالات دوقطبی به کار برده می‌شود.

● اسپاسم عضلانی: در درمان اسپاسم عضلانی از دیازپام استفاده می‌شود.

● درمان محرومیت از الکل و سایر داروهای آرام‌بخش - خواب‌آور: برای درمان سندرم محرومیت از الکل و سایر داروهای آرام‌بخش - خواب‌آور از بنزودیازپین‌های طولانی‌اثر (کلردیازپوکساید و دیازپام) استفاده می‌شود.

❑ مثال: یک خانم ۴۵ ساله مبتلا به حملات تک گیراضطراب ناگهانی شدید به همراه علائم فیزیکی شامل هیپرونتیلیاسیون، تاقی کاردی و تعریق مراجعه کرده است. اگر تشخیص وی اختلال پانیک باشد، مناسب‌ترین دارو برای وی کدام است؟ (پراترنی شهرپور ۹۷ - قطب ۴ کشوری / دانشگاه اهواز)

الف) آلپرازولام
ب) اِس‌زوپیکلون
ج) فلورازپام
د) راملتئون

الف ب ج د

❑ مثال: دانشجوی ۲۲ ساله‌ای به علت مشکلات خانوادگی، دچار بی‌خوابی شده و نیاز به داروی خواب‌آور دارد. کدام دارو بر روی ساب‌تایپ خاصی از گیرنده‌های GABA-A اثر می‌کند و احتمال بروز خواب‌آلودگی روز بعد با مصرف آن کمتر خواهد بود؟ (پراترنی - شهرپور ۱۴۰۱)

- الف) آلپرازولام
ب) اکسازپام
ج) زولپیدم
د) کلردیازپوکساید

الف ب ج د

● **سوورکسانت (Suvorexant):** سوورکسانت، آنتاگونیست رسپتور OX1R و OX2R بوده که اثر خواب آوری داشته و برای درمان بی خوابی، تأیید شده است.

■ **مثال** کدامیک از داروهای ضد اضطراب زیر که اثرش از طریق گیرنده های 5HT_{1A} واسطه گری می شود، دارای حداقل اثر تضعیفی روی سیستم عصبی مرکزی است؟ (پراترنی شهرریور ۹۵ - قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])

(الف) زولپیدم
(ب) بوسپیرون
(ج) فلورازپام
(د) راملتئون

الف ب ج د

■ **مثال** کدام دارو پتانسیل سوء مصرف ندارد و از طریق فعال کردن گیرنده های ملاتونین عمل می کند؟ (پراترنی شهرریور ۹۵ - قطب ۶ کشوری [دانشگاه زنجان])

(الف) کلرال هیدرات
(ب) میپروپامات
(ج) راملتئون
(د) اس زوپیکلون

الف ب ج د

PLUS

Next Level

یادم باشد که

- ۱- تجویز بنزودیازپین ها و باربیتورات ها در اختلالات خواب ناشی از مشکلات تنفسی، کنترااندیکه است. لذا در مبتلایان به آپنه انسدادی خواب (Pickwickian Syndrome) این داروها نباید تجویز شوند.
- ۲- علائم ترک ناشی از باربیتورات های کوتاه اثر (مثل سکوباریتال) از فنوباریتال شدیدتر است.
- ۳- در افراد سالخورده که بنزودیازپین مصرف می کنند، احتمال هیپوتانسیون بیشتر از هیپرتانسیون است.
- ۴- در بیمارانی که از بنزودیازپین ها برای اختلالات خواب استفاده می نمایند، قطع ناگهانی بنزودیازپین ها موجب بی خوابی Rebound می شود.
- ۵- آلپرازولام و کلونازپام مؤثرترین بنزودیازپین ها در اختلال پانیک و فوبیا هستند.
- ۶- در صورت مصرف همزمان بنزودیازپین ها با الکل، فراموشی و دپرسیون سایکوموتور تشدید می گردد.
- ۷- در بیمارانی که بنزودیازپین به همراه داروهای سرماخوردگی مصرف می کنند، دپرسیون CNS حالت تجمع می یابد.
- ۸- تیوپنتال یک داروی بسیار کوتاه اثر که به عنوان داروی کمکی در بیهوشی به کار می رود.
- ۹- در مبتلایان به نارسایی کبدی می توان از لورازپام و اگزازپام استفاده کرد، چرا که متابولیسم خارج کبدی دارند. این دو دارو در خارج

■ **مثال** فلومازنیل در درمان مسمومیت با کدامیک از داروهای زیر به کار برده می شود؟ (دستیاری - اسفند ۹۷)

(الف) کلونازپام
(ب) فنوباریتال
(ج) راملتئون
(د) تیوپنتال

الف ب ج د

داروهای آرام بخش - خواب آور آتیپیک

■ بوسپیرون

● **مکانیسم عمل:** بوسپیرون یک داروی ضد اضطراب انتخابی همراه با کمترین اثر تضعیف کننده CNS بوده و حتی در رانندگی اختلالی ایجاد نمی کند. این دارو خاصیت ضد تشنج یا شل کننده عضلانی نداشته و بر روی رسپتورهای 5-HT_{1A}-سروتونین مغز اثر آگونیستی نسبی دارد، ولی مکانیسم ضد اضطرابی آن ناشناخته است.

● **شروع اثر:** بوسپیرون شروع اثر آهسته ای دارد (بیش از یک هفته).

● **فارماکوکینتیک:** بوسپیرون توسط CYP3A4 متابولیزه شده و سطح آن با اریترومایسین و کتوکونازول افزایش می یابد.

● **کاربرد بالینی:** بوسپیرون در اختلال اضطرابی ژنرالیزه (GAD) به کار می رود ولی در اختلال پانیک اثر کمتری دارد.

● **عوارض جانبی:** عوارض جانبی آن شامل تکی کاردی، پارستزی، انقباض مردمک و ناراحتی گوارشی هستند.

★ **نکته** در مصرف طولانی مدت، ایجاد تحمل نسبت به دارو مختصر است.

● **سوء مصرف:** احتمال سوء مصرف این دارو کم بوده و داروی اعتیادآوری نیست.

● **مصرف در حاملگی:** بوسپیرون در حاملگی، بی خطر است.

■ آگونیست های رسپتور ملاتونین

● **انواع:** دو داروی اصلی این گروه عبارتند از:

۱- راملتئون (Ramelteon)

۲- تاسیملتئون (Tasimelteon)

● **مکانیسم عمل:** رسپتورهای ملاتونین را در هسته های سوپراکیاسماتیک CNS فعال می کنند.

! **توجه** راملتئون اثر مستقیمی بر روی انتقال عصبی گابائریک در CNS ندارد. اثرات: این داروها تأخیر در به خواب رفتن را کاهش می دهند بدون آنکه بی خوابی واکنشی یا علائم ترک ایجاد کنند.

★ **نکته** این داروها معمولاً مورد سوء مصرف قرار نگرفته و اعتیادآور نیستند. ● **فارماکوکینتیک:** راملتئون توسط سیتوکروم P450 در کبد متابولیزه شده و یک متابولیت فعال ایجاد می کند. ریفامپین (الاکاننده P450) سطح راملتئون را کاهش ولی فلووکسامین و فلوکونازول (مهارکننده های P450) سطح راملتئون را بالا می برند.

● **عوارض جانبی:** عوارض جانبی این داروها، عبارتند از: سرگیجه، خستگی و تغییرات آندوکراین شامل کاهش تستوسترون و افزایش پرولاکتین

● **کاربرد بالینی:** تاسیملتئون برای درمان اختلال Non-24-hour

Sleep-Wake تأیید گردیده است.

■ **آنتاگونیست های آرکسین:** آرکسین یک پپتید در هیپوتالاموس بوده

که در بیداری نقش مؤثر دارد.

در دنیای مجازی ما رو دنبال کنید

در صفحه آپارات ما، هر روز
یه تعداد فیلم آموزشی رو به صورت
رایگان منتشر می‌کنیم که شما رو
برای آزمون‌های پزشکی آماده میکنه.

www.aparat.com/kaci

یه تعداد سوال هم در صفحه تلگرام،
هر روز منتشر می‌شه که اونها هم
برای آزمون‌ها مفیده.

t.me/drkamradi

توی وب سایت ما،
همیشه خرید کرد و هم میشه
از اوضاع و احوال کتابها و انتشار اونها
باخبر شد.

www.kaci.ir

در صفحه اینستاگرام ما، هر روز
یه تعداد سوال یا فیلم آموزشی
رایگان منتشر می‌شه که
شما رو برای آزمون‌ها آماده میکنه.

[instagram.com/kamran_aom](https://www.instagram.com/kamran_aom)

همچنان با تلفن هم
آماده اطلاع رسانی هستیم.

۰۲۱-۸۸۵ ۳۰ ۱۲۴

از کبد کنژوگه می‌شوند. سایر بنزودیازپین‌ها، متابولیسم کبدی (از طریق
سیتوکروم P450) دارند.

۱۰- مصرف باریتورات‌ها به همراه اتانول ترکیب به شدت مرگ‌آوری
است.

۱۱- مصرف فنوباریتال در درمان پورفیری متناوب حاد کنتراندیکه
است.

۱۲- بنزودیازپین‌ها، با افزایش فرکانس باز شدن کانال‌های کلر،
اثرات مهاري GABA را افزایش می‌دهند.

۱۳- باریتورات‌ها اثر مهاري GABA و گلیسین را تسهیل و طولانی
می‌کنند.

۱۴- داروهای آرام‌بخش - خواب‌آور، خواب REM را کاهش
می‌دهند ولی داروهای جدید مثل زالپلون و زولپیدم بر الگوی خواب
اثری ندارند.

۱۵- از فلومازنیل می‌توان به عنوان آنتی‌دوت، بنزودیازپین‌ها،
ایس‌زوپیکلون، زولپیدم و زالپلون استفاده نمود.

۱۶- ویژگی‌های مهم داروی بوسپیرون، عبارتند از:
الف) آگونیست نسبی رسپتور HT1A-5 سروتونین است.

ب) کمترین اثر تضعیف‌کنندگی CNS را دارد.

ج) خاصیت ضد تشنج و شل‌کنندگی عضلانی ندارد.

د) در اضطراب حاد مؤثر نیست، چرا که اثرات آن با تأخیر ایجاد
می‌شود.

۱۷- ویژگی‌های مهم‌ها داروهای زولپیدم، زالپلون و ایس‌زوپیکلون،
عبارتند از:

الف) فقط بر روی رسپتور GABA-A مؤثر هستند.

ب) اثرات ضد تشنج و شل‌کنندگی عضلانی ندارند.

ج) اثر بسیار کمی بر روی الگوی خواب دارند.

د) فلومازنیل آنتاگونیست این داروها است.

۱۸- راملتسون، آگونیست رسپتور ملاتونین بوده و رسپتورهای
ملاتونین را فعال می‌کنند.

۱۹- سوورکسانت، آنتاگونیست آرکسین است.

یادداشت:

داروهای ضد تشنج

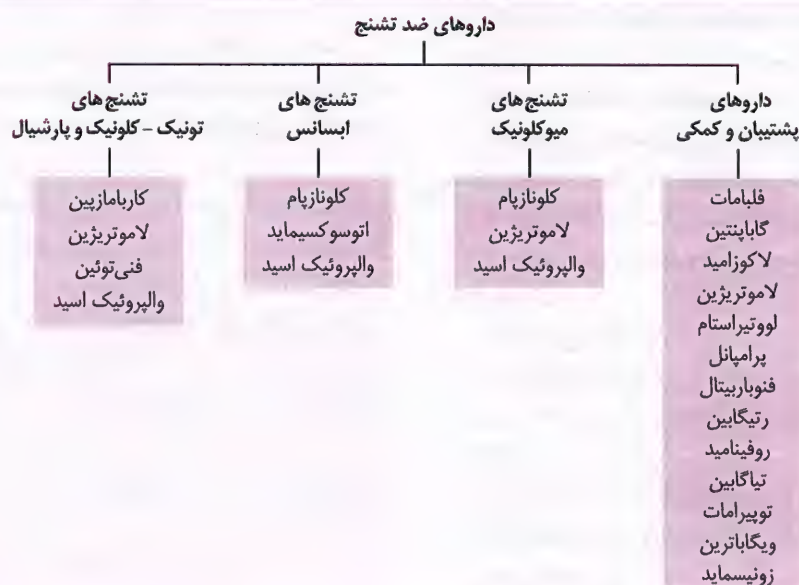
آنالیز آماری سؤالات فصل ۱۰

درصد سؤالات فصل ۱۰ در ۲۰ سال اخیر: ۳/۵۹٪

مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

۱- داروهای انتخابی انواع تشنج، ۲- عوارض داروهای ضد تشنج، ۳- مکانیسم عمل داروهای ضد تشنج

Preview



۲- برخی از داروهای ضد تشنج به ویژه کاربامازپین و فنی توئین می‌توانند متابولیسم داروها را در کبد القاء کنند.

□ فنی توئین: فراهمی زیستی فنی توئین به علت تفاوت در متابولیسم First-pass در افراد مختلف، متغیر است. انواع خوراکی سریع‌الاث‌ر (رها سازی سریع) و پیوسته رهش و تزریقی این دارو در دسترس هستند. فنی توئین، پیش‌داروی محلول در آب فنی توئین بوده که به صورت تزریقی به کار برده می‌شود.

● **متابولیسم دارو:** متابولیسم فنی توئین غیرخطی است، کینتیک حذف دارو در دوزهای متوسط تا بالا از درجه اول به درجه صفر منتقل می‌شود (شکل ۱-۱۰).

● تداخلات دارویی

۱- فنی توئین به شدت به پروتئین‌های پلاسما (۹۷ تا ۹۸٪) متصل است، میزان فنی توئین آزاد در صورت مصرف داروهایی که با فنی توئین برای اتصال با پروتئین‌های پلاسما رقابت می‌کنند، افزایش می‌یابد. مصرف همزمان کاربامازپین، سولفانامیدها و والپروئیک اسید با این مکانیسم، سطح فنی توئین را بالا می‌برند.

فارماکوکینتیک

□ **فارماکوکینتیک داروهای ضد تشنج:** داروهای ضد تشنج معمولاً به صورت طولانی‌مدت مصرف می‌شوند و به همین علت، توجه به فارماکوکینتیک این داروها برای پیشگیری از عوارض و تداخلات دارویی مهم است. این داروها معمولاً از طریق خوراکی جذب شده، فراهمی زیستی خوبی دارند و از سد خونی - مغزی به راحتی عبور می‌کنند.

● **متابولیسم دارو:** اکثر داروهای ضد تشنج به وسیله آنزیم‌های کبدی متابولیزه می‌شوند (به غیر از گاباپنتین و ویگابترین).

● تداخلات دارویی

۱- مصرف همزمان داروهایی که آنزیم‌های کبدی را القاء می‌کنند (مانند ریفامپین)، می‌توانند سطح پلاسمایی داروهای ضد تشنج را کاهش دهند.

۴- لاموتریزین از طریق گلوکوروئیداسیون کبد حذف می شود.

۵- ریتیگابین از طریق گلوکوروئیداسیون و اسیتیلاسیون حذف می شود.

مثال کدامیک از داروهای ضد صرع فعالیت آنزیم های متابولیزه کننده

کبدی را القاء می کند؟ (پرانتزی میان دوره - دی ۹۷)

الف) فنوباریتال

ب) کاربامازپین

ج) سدیم والپروات

د) فنی توئین

الف) ب) ج) د)

مثال کدامیک از داروهای ضد صرع فعالیت آنزیم های متابولیزه کننده

کبدی را مهار می کند؟ (پرانتزی شهریور ۹۷ - قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])

الف) فنی توئین

ب) فنوباریتال

ج) کاربامازپین

د) سدیم والپروات

الف) ب) ج) د)



مکانیسم اثر

مکانیسم اثر داروهای ضد تشنج، سرکوب پتانسیل های عمل مکرر در مناطق اپی لپتیک مغز بوده که با مکانیسم های زیر صورت می گیرد:

■ بلوک کانال های سدیم

۱- فنی توئین، کاربامازپین، لاکوزامید، لاموتریزین و زونیسامید کانال های سدیمی وابسته به ولتاژ را در غشاء نورون ها بلوک می کنند.

۲- توپیرامات هم ممکن است تا حدی با این مکانیسم عمل کند.

۳- فنوباریتال و اسید والپروئیک ممکن است اثرات مشابهی در دوزهای بالا ایجاد کنند.

■ افزایش اثرات گابا

● **بنزودیازپین ها:** این داروها بر رسیپتور GABA-A اثر نموده و فرکانس باز شدن کانال های کلر را افزایش می دهند. بنزودیازپین ها، اثرات مهاری GABA را تسهیل می کنند.

● **باربیتورات ها:** فنوباریتال و سایر باربیتورات ها موجب افزایش مدت باز بودن کانال های کلر شده و با این مکانیسم اثرات مهاری GABA را تسهیل می کند.

● مشتقات گابا

۱- **ویگابترین (در سطح پلاسمایی درمانی) و اسید والپروئیک (در غلظت های بسیار بالا)** موجب مهار برگشت ناپذیر GABA آمینوترانسمتاز (GABA-T) می شوند. GABA-T یک آنزیم مهم برای خاتمه فعالیت GABA است.

۲- **تیاگابین** موجب مهار ترانسپورتر GABA (GAT-1) در نورون ها و بافت مغزی شده و اثرات گابا را طولانی می کند.

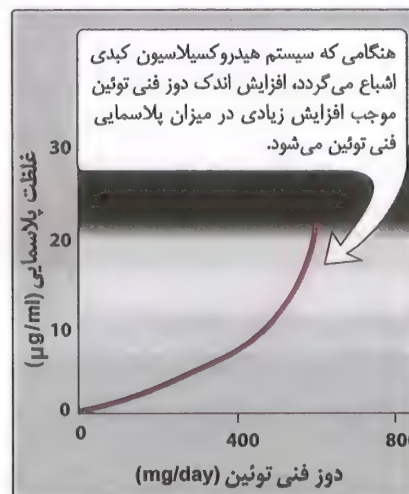
۳- **گاباپنتین** یک آنالوگ ساختاری GABA بوده ولی به صورت مستقیم رسیپتور GABA را فعال نمی کند.

۴- سایر داروهایی که ممکن است اثرات مهاری GABA را تسهیل کنند عبارتند از: فلپامات، توپیرامات و والپروئیک اسید

■ بلوک کانال کلسیم

۱- اتوسوکسیماید موجب مهار کانال های کلسیم با آستانه پائین (نوع T) می شوند.

۲- سایر داروهایی که کانال های کلسیمی را بلوک می کنند شامل والپروئیک اسید، گاباپنتین و پره گابالین هستند.



شکل ۱-۱۰. متابولیسم فنی توئین غیرخطی است.

۲- فنوباریتال و ریفاپین با القاء متابولیسم کبدی، متابولیسم فنی توئین را افزایش می دهند.

۳- سایمتدین و ایزونیاژید، متابولیسم فنی توئین را کاهش می دهند.

۴- فنی توئین به خودی خود می تواند موجب القای متابولیسم کبدی شده و غلظت پلاسمایی سایر داروهای ضد تشنج مانند کاربامازپین، کلونازپام و لاموتریزین را کاهش دهد.

● **سمیت دارو:** چون حذف فنی توئین وابسته به دوز است، مسمومیت با فنی توئین ممکن است تنها با افزایش اندکی در دوز ایجاد شود. به همین دلیل سطح پلاسمایی و میزان کلیرانس آن در هر بیمار باید ارزیابی و مانیتور شود. **■ کاربامازپین:** کاربامازپین با القاء ساخت آنزیم های کبدی، قادر به افزایش متابولیسم بسیاری از داروها است.

۱- کاربامازپین، کلیرانس سایر داروهای ضد تشنج مثل کلونازپام، لاموتریزین و اسید والپروئیک را افزایش دهد.

۲- متابولیسم کاربامازپین به وسیله پروپوکسی فن و اسید والپروئیک مهار می شود.

۳- **آگس کاربامازپین** شبیه به کاربامازپین بوده ولی تداخلات دارویی آن کمتر است.

■ **والپروئیک اسید:** والپروئیک اسید با فنی توئین جهت اتصال به پروتئین های پلاسمای رقابت می کند و می تواند متابولیسم کاربامازپین، اتوسوکسیماید، فنی توئین، فنوباریتال و لاموتریزین را مهار کند. والپروئیک اسید، موجب مهار متابولیسم کبدی داروها می شود.

! **توجه:** متابولیسم کبدی والپروئیک اسید موجب تولید یک متابولیت سمی می شود؛ به همین دلیل والپروئیک اسید یک داروی هپاتوتوکسیک است (۱۰۰٪ امتحانی).

■ سایر داروها

۱- **گاباپنتین، پره گابالین، لوتیراستام و ویگابترین** معمولاً از طریق کلیوی (بدون تغییر) دفع می شوند و تداخل دارویی ندارند.

۲- **تیاگابین، توپیرامات و زونیسامید** هم از طریق کبد و هم از طریق کلیه دفع می شوند.

۳- مدت اثر **پرامپانل**، طولانی بوده و به وسیله CYP3A4 کبدی و سپس گلوکوروئیداسیون متابولیزه می شود.

■ تشنج فوکال (پارشیل)

● **داروهای انتخابی:** کاربامازپین (یا آکس کاربازپین)، لاموتریزین یا فنی توئین داروهای انتخابی هستند.

● **داروهای جایگزین:** داروهای جایگزین شامل فلپلمات، فنوباریتال، توپیرامات و اسید والپروئیک هستند.

● سایر داروها

۱- گاباپنتین و پره گابالین نیز داروهای جدیدی هستند که می توانند به صورت کمکی به کار بروند.

۲- سایر داروهای مورد استفاده در تشنج فوکال عبارتند از: لووتیراستام و پرامپانل **توجه!** به علت عوارض بر روی شبکه چشم، رتیگابین تنها در صورتی که سایر داروها مؤثر نباشند، استفاده می شود.

■ تشنج ابسانس (Absence)

● **داروهای انتخابی:** اتوسوکسیماید یا والپروئیک اسید، به علت خواب آلودگی اندک، داروهای انتخابی تشنج ابسانس هستند.

۱- در تشنج های ابسانس غیر عارضه دار اگر بیمار قادر به تحمل عوارض گوارشی اتوسوکسیماید باشد، معمولاً انتخاب اول اتوسوکسیماید است.

۲- در بیمارانی که همراه با تشنج ابسانس، تشنج تونیک - کلونیک یا میوکلونیک دارند، والپروئیک اسید داروی انتخابی است.

● **داروهای جایگزین:** کلونازپام به عنوان جایگزین به کار می رود ولی ممکن است موجب خواب آلودگی (Sedation) و تحمل (Tolerance) شود.

● **سایر داروها:** لاموتریزین، لووتیراستام و زونیسامید نیز بر روی تشنج ابسانس مؤثر هستند.

■ سندرم های میوکلونیک و تشنج ابسانس آتپیک

● **داروهای انتخابی:** سندرم های تشنج میوکلونیک اغلب توسط والپروئیک اسید درمان می شوند.

● **داروهای جایگزین:** لووتیراستام، توپیرامات و زونیسامید به عنوان داروهای جایگزین استفاده می شود.

● **سایر داروها:** لاموتریزین نیز جهت درمان کمکی تأیید شده است. کلونازپام نیز مؤثر بوده ولی دوز بالایی که لازم است اغلب خواب آلودگی ایجاد می کند. از فلپلمات نیز می توان به عنوان درمان کمکی استفاده کرد و دارای عوارض خونی و کبدی است.

■ **استاتوس اپی لپتیکوس:** دیازپام یا لورازپام وریدی غالباً حمله را خاتمه می دهند و برای کنترل کوتاه مدت مؤثر هستند. برای درمان دراز مدت از فنی توئین وریدی استفاده می شود چرا که بسیار مؤثر بوده و کمتر از بنزودیازپین ها و باربیتورات ها، خواب آور (سداتیو) است. با این حال چون فنی توئین، کاردیوتوکسیک (احتمالاً به دلیل حلال آن پروپیلن گلیکول) است، فوس فنی توئین تزریقی (محلول در آب) بی خطرتر است.

توجه! از فنوباریتال هم در درمان استاتوس اپی لپتیکوس به ویژه در کودکان استفاده کرد.

توجه! اگر استاتوس اپی لپتیکوس به درمان های دارویی پاسخ ندهد، قدم بعدی بیهوشی عمومی است.

■ سایر کاربردهای داروهای ضد تشنج

● **نورالژی تری ژمینال:** درمان انتخابی نورالژی تری ژمینال، کاربامازپین است. آکس کاربازپین نیز خاصیت ضد درد دارد، علاوه بر آنکه عوارض جانبی کمتری ایجاد می کند.

● **دردهای نوروپاتیک:** گاباپنتین جهت درمان دردهای نوروپاتیک از جمله نورالژی بعد از هرپس به کار می رود. پره گابالین نیز جهت درمان دردهای نوروپاتیک تأیید شده است.

■ سیناپس های گلوتمات و سایر مکانیسم ها

● **لووتیراستام:** لووتیراستام به پروتئین SV2A متصل شده و آزادسازی گلوتمات را کاهش می دهد.

● **والپروئیک اسید:** علاوه بر اثر بر روی کانال های کلیسمی، والپروئیک اسید موجب هیپرپلاریزاسیون غشاء نورون ها (احتمالاً با افزایش نفوذپذیری کانال های پتاسیمی) می شود.

● **رتیگابین (ازوگابین):** موجب تقویت فعالیت کانال های پتاسیمی شده و دپلاریزاسیون پایانه های گلوتمات را مهار می کند.

● **پرامپانل:** یک آنتاگونیست غیر رقابتی بر روی رسپتورهای AMPA گلوتمات بوده که از گسترش تحریک غیر طبیعی در نورون های مستعد جلوگیری می کنند.

● **فلپلمات:** رسپتورهای NMDA گلوتمات را بلوک می کند.

● **فنوباریتال:** علاوه بر اثر بر روی کانال های سدیم و کانال های کلر وابسته به GABA، فنوباریتال همچنین آنتاگونیست برخی رسپتورهای گلوتمات است.

● **توپیرامات:** توپیرامات علاوه بر بلوک کانال های سدیمی و افزایش اثر GABA، رسپتورهای گلوتمات را بلوک می کند.

■ **مثال** مکانیسم عمل داروی ضد صرع لاموتریزین در غشای عصبی کدام مورد است؟

- | | |
|------------------------|------------------------|
| الف) انسداد کانال سدیم | ب) باز کردن کانال سدیم |
| ج) باز کردن کانال کلر | د) انسداد کانال پتاسیم |

الف) ب) ج) د)

■ **مثال** کدام داروی ضد تشنج زیر، مهارکننده آنزیم GABA آمینوترانسفراز (GABA-T) می باشد؟

- | | |
|---------------|--------------|
| الف) تیاگابین | ب) کلونازپام |
| ج) گاباپنتین | د) ویگابترین |

الف) ب) ج) د)

■ **مثال** مکانیسم عمل داروی ضد صرع کاربامازپین کدامیک از گزینه های زیر است؟

- | | |
|----------------------------|---------------------------|
| الف) بلوک کانال یونی کلسیم | ب) بلوک کانال یونی سدیم |
| ج) بلوک کانال یونی کلر | د) بلوک کانال یونی پتاسیم |

الف) ب) ج) د)

کاربردهای بالینی

■ تشنج تونیک - کلونیک ژنرالیزه

● **داروهای انتخابی:** داروهای انتخابی جهت درمان تشنج تونیک - کلونیک ژنرالیزه (گراند مال)، والپروئیک اسید، کاربامازپین یا فنی توئین هستند.

● **داروهای جایگزین:** فنوباریتال (یا پیریمیدون) در بزرگسالان به عنوان داروی جایگزین ولی در شیرخواران به عنوان داروی اولیه به کار می رود.

● **سایر داروها:** لاموتریزین، لووتیراستام، لاکوزامید و توپیرامات نیز تأیید شده اند.

جدول ۱-۱۰. عوارض داروهای ضد تشنج

داروهای ضد صرع	عوارض
بنزودیازپین ها	Sedation، تورانس، وابستگی
کاربامازپین	دوبینی، آتاکسی، اختلال شناختی، خواب آلودگی، تراتوژن، القاء متابولیسم کبدی داروها، سندرم استیونس جانسون و دیسکرازی خونی شدید (نادر)
اتوسوکسیماید	دسترس گوارشی، لتارژی، سردرد، تغییرات رفتاری
فلبامات	آنمی آپلاستیک، نارسایی کبدی
گاباپنتین	Sedation، سرگیجه، آتاکسی، نیستاکموس، متابولیسم داروها را تحت تأثیر قرار نمی دهد (پره گابالین هم مشابه گاباپنتین است)
لاموتریزین	سرگیجه، تهوع، آتاکسی، راش، سندرم استیونس جانسون (نادر)
فنوباریتال	Sedation، اختلال شناختی، تورانس، وابستگی، القای متابولیسم کبدی داروها، پیریمیدون نیز مشابه است.
فنی توئین	نیستاکموس، دوبینی، Sedation، استئوپروز، القای متابولیسم کبدی داروها، هیپرپلازی لثه، هیرسوتیسم، آنمی ها، نوروپاتی محیطی
توپیرامات	خواب آلودگی، سرگیجه، آتاکسی، گُندی سایکوموتور، اختلال حافظه، پارستزی، کاهش وزن، میوپی حاد
والپروئیک اسید	خواب آلودگی، تهوع، ترمور، ریزش مو (آلوپسی)، افزایش وزن، هپاتوتوکسیستی (در شیرخواران)، مهار متابولیسم کبدی داروها
ویگابترین	Sedation، افزایش وزن، سرگیجه، اختلال در میدان دید با مصرف طولانی مدت که ممکن است غیرقابل برگشت باشد
اکس کاربازپین	مانند کاربامازپین بوده ولی هیپوناترمی شایع تر است؛ ولی مانند کاربامازپین متابولیسم دارویی را القاء نمی کند
تیاگابین	درد شکم، تهوع، سرگیجه، ترمور، ضعف، متابولیسم دارویی را القاء نمی کند.
زونیسامید	سرگیجه، کانفیوژن، آرتیاسیون، اسهال، کاهش وزن، راش پوستی، سندرم استیونس - جانسون
لوتیراستام	سرگیجه، Sedation، ضعف، تحریک پذیری، توم و سایکوز نیز ممکن است ایجاد شود.
پرامپال	سرگیجه، خواب آلودگی، سردرد، خشونت رفتاری، خشم، تداخل دارویی با داروهای القاکننده CYP (کاربامازپین، اکس کاربازپین، فنی توئین)
رتیگابین (ازوگابین)	سرگیجه، خواب آلودگی، کانفیوژن، دیس آرتری، تغییر رنگ پیگمان های شبکیه چشم و پوست

● **بیماری دوقطبی:** از والپروئیک اسید، در درمان بیماری دوقطبی استفاده می شود که در حال حاضر خط اول درمان مانیا است. کاربامازپین و لاموتریزین نیز در درمان بیماری دوقطبی مفید هستند.

● **میگرن:** داروهای ضد تشنج که ممکن است در درمان میگرن مؤثر باشند، عبارتند از:

- ۱- فنی توئین
- ۲- گاباپنتین
- ۳- توپیرامات

■ مثال: داروی انتخابی در صرع ابسانس کدام است؟

(پرانترنی شهرپور ۹۸ - قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])

- الف) فنی توئین
ب) فنوباریتال
ج) اتوسوکسیماید
د) فلبامات

الف) ب) ج) د)

■ مثال: کدامیک از داروهای ضد صرع زیر در درمان نورالژی تری ژمینال مؤثر است؟

(PHD فارماکولوژی)

- الف) اتوسوکسیماید
ب) توپیرامات
ج) کاربامازپین
د) استازولامید

الف) ب) ج) د)

■ مثال: گاباپنتین

(پرانترنی شهرپور ۹۶ - قطب ۲ کشوری [دانشگاه اهواز])

- الف) برای تسکین دردهای نوروپاتیک ناشی از عفونت های هرپسی به کار برده می شود.
ب) کانال های سدیم را بلوکه می کند.
ج) در نارسایی کبدی نیاز به کاهش دوز دارد.
د) آگونیست گیرنده گابا است.

الف) ب) ج) د)

عوارض

عوارض داروهای ضد صرع در جدول ۱-۱۰ آورده شده اند.

■ **کاربامازپین:** کاربامازپین قادر به ایجاد آنومالی های کراتیوفاشیال و اسپینا بیفیدا در جنین مادر حامله است.

■ **اسید والپروئیک**

- ۱- نقص لوله عصبی (اسپینا بیفیدا) از عوارض اسید والپروئیک است.
 - ۲- اسیدوالپروئیک هپاتوتوکسیسیته کشنده دارد، این عارضه در کودکان کمتر از ۲ سال و بیمارانی که از چند داروی ضد تشنج استفاده می کنند، بیشتر است.
- **فنی توئین:** سندرم Fetal Hydatantion (هیدانتوئین جنینی) در مصرف کنندگان فنی توئین گزارش شده است.

■ **لاموتریزین:** لاموتریزین موجب راش پوستی، سندرم استیونس جانسون کشنده و نکروزلیز اپیدرمی توکسیک می شود.

■ **زونیسامید:** زونیسامید ممکن است واکنش های شدید پوستی ایجاد کند.

■ **فلبامات:** دو عارضه مهم فلبامات، آنمی آپلاستیک و نارسایی حاد کبد است؛ به همین دلیل فلبامات فقط برای تشنج های شدید و مقاوم به درمان به کار برده می شود.

■ مثال: عارضه "نکروزلیز توکسیک اپیدرمال" با کدامیک از داروهای

ضد تشنج زیر محتمل است؟ (دستیاری - مرداد ۹۹)

- الف) ویگابترین
ب) توپیرامات
ج) گاباپنتین
د) کاربامازپین

الف) ب) ج) د)

■ مثال: سمیت کبدی شدید کشنده از عوارض جانبی کدامیک از داروهای

ضد صرع زیر است؟ (پرانترنی - شهریور ۹۹)

- الف) لاموتریزین
ب) فنوباریتال
ج) فنی توئین
د) اسید والپروئیک

الف) ب) ج) د)

- (ب) در صورت مصرف طولانی، اختلال در متابولیسم ویتامین D، خشن شدن چهره رخ می دهد.
- (ج) هیپرپلازی لثه و هیرسوتیسم در بیشتر بیماران دیده می شود.
- ۹- جهت قطع داروهای ضد تشنج، کاهش تدریجی دوز (Dose tapering) یک اصل مهم است.
- ۱۰- قطع داروهای تشنج ایسانس (از جمله اتوسوکسیماید) از ترک داروهای ضد تشنج های پارشیال و تونیک - کلونیک آسان تر است.
- ۱۱- سخت ترین ترک داروهای ضد تشنج مربوط به باربیتورات ها و بنزودیازپین ها است.
- ۱۲- مکانیسم اثر کاربامازپین (مانند فنی توئین) بلوک کانال های سدیم است.
- ۱۳- مکانیسم اثر ویکاباترین مهار متابولیسم GABA است.
- ۱۴- توپیرامات ریسپتورهای گلوتامات را بلوک می نماید.
- ۱۵- بنزودیازپین ها و باربیتورات ها اثر مهاری GABA را تسهیل می کنند.
- ۱۶- ایزونیازید سطح پلاسمایی، فنی توئین را بالا می برد.
- ۱۷- چون کینتیک حذف فنی توئین وابسته به دوز می باشد، مسمومیت با فنی توئین ممکن است تنها با افزایش اندکی در دوز ایجاد شود.
- ۱۸- Fosphenytoin (فوس فنی توئین) جهت درمان استاتوس اپی لپتیکوس به کار برده می شود و به صورت وریدی تجویز می شود.
- ۱۹- تیاگابین، فقط به عنوان داروی کمکی در تشنج های پارشیال به کار برده می شود.
- ۲۰- برخی از داروهای ضد تشنج به ویژه کاربامازپین و فنی توئین می توانند، متابولیسم داروها را در کبد القاء کنند.
- ۲۱- والپروئیک اسید می تواند متابولیسم کبدی داروها را مهار کند.
- ۲۲- مکانیسم عمل داروهای ضد تشنج مهم، عبارتند از:
- بلوک کانال های سدیم: فنی توئین و کاربامازپین
 - اثر بر رسپتور GABA-A: بنزودیازپین ها
 - مهار GABA آمینوترانسفراز: ویکاباترین
 - مهار ترانسپورتر GABA: تیاگابین
 - مهار کانال کلسیمی نوع T: اتوسوکسیماید
- ۲۳- داروهای انتخابی در تشنج تونیک - کلونیک ژنرالیزه، عبارتند از:
- (الف) والپروئیک اسید
- (ب) کاربامازپین
- (ج) فنی توئین
- ۲۴- داروهای انتخابی در تشنج پارشیال، عبارتند از:
- (الف) کاربامازپین
- (ب) لاموتریزین
- (ج) فنی توئین
- ۲۵- داروی انتخابی در تشنج میوکلونیک، والپروئیک اسید است.
- ۲۶- درمان انتخابی نورالژی تری ژمینال، کاربامازپین است.
- ۲۷- جهت درمان دردهای نوروپاتی ناشی از هرپس از گاباپنتین استفاده می شود.
- ۲۸- در حال حاضر خط اول درمان مانیا، والپروئیک اسید است.
- ۲۹- دوعارضه جانبی مهم فنی توئین، هیپرپلازی لثه و هیرسوتیسم است.
- ۳۰- لاموتریزین موجب راش پوستی، سندرم استیونس جانسون کشنده و نکروز اپیدرمی توکسیک می شود.

- مثال** کدام دارو به علت ایجاد عوارض نامطلوب در چهره بیمار مثل هیپرپلازی لثه و هیرسوتیسم، در درمان درازمدت تشنج در یک خانم جوان، توصیه نمی شود؟
- (پراترنی شهرپور ۹۷ - قطب ۶ کشوری [دانشگاه زنجان])
- (الف) کاربامازپین (ب) لاموتریزین
- (ج) فنوباریتال (د) فنی توئین

الف) ب) ج) د)



قطع داروهای ضد تشنج

- ۱- قطع داروهای ضد تشنج باید تدریجی باشد.
- ۲- قطع داروها در تشنج ایسانس (مثل اتوسوکسیماید) آسان تر از تشنج های پارشیال و ژنرالیزه تونیک - کلونیک است.
- مثال** قطع مصرف کدامیک از داروهای ضد تشنج کمترین مشکل را ایجاد می کند؟
- (پره تست کاتزونگ - ترور)
- (الف) کاربامازپین (ب) اتوسوکسیماید
- (ج) فنوباریتال (د) کلونازپام

الف) ب) ج) د)

PLUS

Next Level

یادم باشد که

GUIDELINE & BOOK REVIEW

- ۱- اتوسوکسیماید و والپروئیک اسید برای درمان صرع ایسانس به کار برده می شوند. اتوسوکسیماید زیاد موجب Sedation نمی شود و تحمل (تولرانس) نسبت به آن ایجاد نمی شود. در صرع ایسانس، کلونازپام هم مؤثر است ولی در درازمدت موجب سرکوب CNS و تولرانس می شود.
- ۲- مکانیسم عمل اتوسوکسیماید، بلوک کانال های کلسیمی نوع T است.
- ۳- اسید والپروئیک سطح داروهای مثل کاربامازپین، لاموتریزین، فنوباریتال و فنی توئین را بالا می برد.
- ۴- گاباپنتین، ویکاباترین و بنزودیازپین ها (کلونازپام و ديازپام) بر متابولیسم داروهای دیگر اثر ندارند.
- ۵- مصرف اسید والپروئیک در دوران حاملگی ممنوع است؛ چرا که تراتژن بوده و موجب نقایص لوله عصبی (به ویژه اسپینا بیفیدا) می شود.
- ۶- مصرف درازمدت فنی توئین موجب نوروپاتی محیطی (کاهش رفلکس های تاندونی عمقی در اندام تحتانی) می شود.
- ۷- مصرف فنی توئین در افراد تحت درمان با دوز نگهدارنده متادون تظاهرات مسمومیت آپوئوئید (سرکوب تنفسی) بوجود می آورد.
- فنی توئین با القاء آنزیم های کبدی موجب بالارفتن سرعت متابولیسم متادون و در نتیجه علائم ترک آپوئوئید می شود.
- ۸- عوارض شایع فنی توئین عبارتند از:
- (الف) نیستاکموس، دوبینی و آنکسی

دارو درمانی پارکینسون

آنالیز آماری سؤالات فصل ۱۱

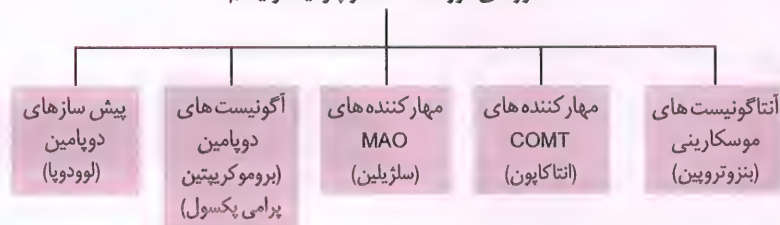
درصد سؤالات فصل ۱۱ در ۲۰ سال اخیر: ۲/۵۶٪

مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

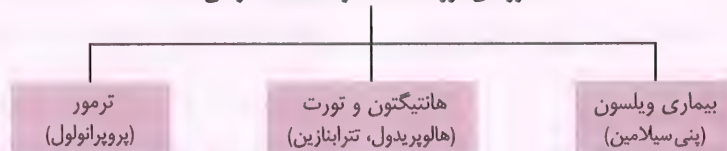
۱- مکانیسم عمل داروهای ضدپارکینسون، ۲- درمان ترمور فیزیولوژیک با بتابلوکرها، ۳- درمان سندرم پاهای بی‌قرار

Preview

داروهای مورد استفاده در پارکینسونیسم



داروهای مورد استفاده در اختلالات حرکتی



□ **پاتوژنز:** در پارکینسون تعادل بین استیل کولین و دوپامین به صورت زیر

بر هم می‌خورد:

۱- کاهش دوپامین در سیستم نیکرواستریاتال

۲- کاهش دوپامین موجب افزایش فعالیت کلینریژیک و کاهش فعالیت

گابائریژیک می‌شود.

□ **پارکینسونیسم دارویی:** برخی از داروها می‌توانند به صورت

برگشت‌پذیر علائم پارکینسون ایجاد کنند، این داروها عبارتند از:

۱- داروهای آنتی سایکوتیک: داروهای آنتی سایکوتیک بلوک‌کننده

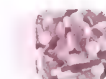
رسپتور دوپامین می‌توانند موجب علائم پارکینسون شوند، شایع‌ترین داروها

بوتیروفنون‌ها و فنوتیازین‌ها هستند.

۲- رزپین با دوز بالا

۳- MPTP: می‌تواند موجب پارکینسونیسم غیرقابل برگشت شود.

پارکینسونیسم



□ **فیزیوپاتولوژی:** پارکینسونیسم (فلج آذیتان) یک اختلال حرکتی شایع

بوده که به علت اختلال در عملکرد گانگلیون بازال ایجاد می‌شود.

□ **علائم بالینی:** رژیذیتی عضلات اسکلتی، آکینزی (یا برادی‌کینزی)،

چهره بدون احساس و ترمور در وضعیت استراحت از علائم پارکینسونیسم

هستند.

□ **پارکینسونیسم اولیه:** علت مشخصی نداشته و با افزایش سن و در دهه

پنجم و ششم رخ می‌دهد. موتاسیون در ژن Synuclein یا Parkin ممکن

است وجود داشته باشد. بروز پارکینسون در افرادی که به طور مزمین داروهای

ضدتالهابی مصرف می‌کنند، کاهش می‌یابد ولی در کشاورزان و مواجهه با

سرب و منگنز افزایش می‌یابد.

چند ماه مصرف لوودوپا، بیمار نسبت به تهوع آوری لوودوپا، تحمل پیدا می‌کند.

● **عوارض قلبی:** هیپوتانسیون اُرتواستاتیک به ویژه در ابتدای درمان شایع است. سایر عوارض قلبی، شامل تاکی کاردی، آسیستول و آریتمی قلبی (نادر) هستند.

● **عوارض حرکتی:** در ۸۰٪ بیماران، دیس‌کینزی رخ می‌دهد که اغلب با گره آتوز در صورت و دیستال اندام‌ها همراه است. بعضی از بیماران ممکن است دچار گره، بالیسموس، میوکلونوس، تیک و ترمور شوند.

● **عوارض رفتاری:** تغییرات رفتاری شامل اضطراب، آژیتاسیون، کانفیوژن، هذیان، توهم و افسردگی هستند.

کنترااندیکاسیون‌ها

- ۱- مصرف لوودوپا در بیماران با سابقه سایکوز، کنترااندیکه است.
 - ۲- لوودوپا با ایجاد میدریاز موجب افزایش فشار چشم می‌شود، به همین دلیل در گلوکوم زاویه باز باید با احتیاط مصرف شود و در گلوکوم زاویه بسته، کنترااندیکه است.
- ! **توجه** لوودوپا پیش‌ساز ملانین بوده و می‌تواند موجب فعال گردیدن ملانوم بدخیم شود.

■ **مثال** کربی دوپا در درمان بیماری پارکینسون تجویز می‌شود، چون...
(پراترنی اسفند ۹۵ - قطب ۴ کشوری [دانشگاه اهواز])

- الف) مهارکننده محیطی متابولیسم لوودوپا است.
ب) مانع تجزیه دوپامین می‌شود.
ج) پیش‌ساز دوپامین است.
د) آگونیست رسپتور دوپامینی است.

الف ب ج د

■ **مثال** در یک بیمار ۶۰ ساله مبتلا به پارکینسون داروی لوودوپا تجویز شده است. موارد زیر بایستی به اطلاع بیمار رسانده شود، بجز:

- (پراترنی اسفند ۹۴ - قطب ۵ کشوری [دانشگاه شیراز])
- الف) وقتی بیمار می‌ایستد ممکن است دچار گیجی شود.
ب) دارو موجب بهبود علائم می‌شود ولی اثرات آن دائمی نیست.
ج) در طول درمان ممکن است، دارو موجب تغییر رنگ ادرار به نارنجی شود.
د) در طی درمان احتمال بروز پرش‌های عضلانی غیرقابل کنترل وجود دارد.

الف ب ج د



آگونیست‌های دوپامین

■ **پرامی‌پکسول:** یک داروی غیرآرگوت بوده که تمایل زیادی به رسپتور D3 دوپامین دارد.

● **فارماکوکینتیک:** به صورت خوراکی، ۳ بار در روز مصرف می‌شود و بدون تغییر از راه ادرار دفع می‌شود. در مبتلایان به نارسایی کلیه باید دوز آن را کاهش داد.

● **کاربرد بالینی:** در پارکینسون خفیف به صورت منوتراپی و در پارکینسون پیشرفته به همراه لوودوپا تجویز می‌شود.

■ **مثال** تمام مکانیسم‌های زیر در ایجاد بیماری پارکینسون دخالت دارند، بجز: (دستیاری - بهمن ۷۹)

- الف) کمبود استیل‌کولین
ب) مصرف داروهای آنتی‌سایکوتیک
ج) کمبود دوپامین
د) کمبود گابا (GABA)

الف ب ج د

درمان

جهت درمان پارکینسون دو راه وجود دارد:

- ۱- افزایش فعالیت دوپامین در مغز
 - ۲- کاهش فعالیت کلینژیک موسکارینی در مغز
- ! **توجه** مفید بودن داروهای ضدپارکینسون به فعال شدن رسپتور D2 دوپامینی بستگی دارد.



لوودوپا

مکانیسم‌ها

- ۱- چون فراهمی زیستی دوپامین پائین بوده و قادر به عبور از سد خونی - مغزی نیست؛ لذا از پیش‌ساز آن، **لوودوپا (L-dopa)** استفاده می‌شود.
- ۲- لوودوپا به کمک انتقال‌دهنده LAT وارد مغز شده و به کمک آنزیم **DOPA دکربوکسیلاز** به دوپامین تبدیل می‌شود.
- ۳- لوودوپا معمولاً همراه با **کاربی دوپا** (دارویی که از سد خونی - مغزی عبور نمی‌کند ولی DOPA دکربوکسیلاز را در بافت‌های محیطی مهار می‌کند) مصرف می‌شود. با این ترکیب دوزهای پائین‌تر لوودوپا مؤثر بوده و عوارض جانبی محیطی، کمتر است.

■ **اثرات دارویی:** لوودوپا علائم پارکینسون به خصوص برادی‌کینزی را کم می‌کند. همچنین میزان مرگ‌ومیر را کاهش می‌دهد، ولی موجب درمان قطعی پارکینسون نمی‌شود. پاسخ‌دهی به لوودوپا با گذشت زمان کاهش می‌یابد.

■ **پدیده خاموش - روشن (On-Off phenomena):** پاسخ بالینی به دارو ممکن است نوسانات سریعی داشته باشد و طی چند ساعت از **آکینزی (زمان Off)** به **بهبود حرکتی (زمان On)** تبدیل می‌شود ولی اغلب با دیس‌کینزی همراه است. این پدیده، خاموش - روشن نامیده می‌شود.

درمان پدیده خاموش - روشن

- ۱- دوره‌های خاموش ممکن است به **آپومورفین** پاسخ دهند.
- ۲- داروهای مهارکننده کاتکول - O - متیل ترانسفراز (**COMT**) گاهی به صورت کمکی جهت کاهش نوسانات تجویز می‌شوند.
- ۳- هر چند تعطیلات دارویی عوارض دارویی را کاهش می‌دهند ولیکن به ندرت موجب بهبود نوسانات پاسخ به درمان شده و دیگر توصیه نمی‌شوند.

■ **عوارض جانبی:** عوارض جانبی لوودوپا وابسته به دوز بوده و عبارتند از:

● **عوارض گوارشی:** بی‌اشتهایی، تهوع و استفراغ عوارض گوارشی لوودوپا بوده که با تجویز دارو در دوزهای منقسم کاهش می‌یابد. پس از

■ مثال ■ آپومرفین در کدام گروه از داروهای ضد پارکینسون قرار دارد؟

(برائتری - شهریور ۹۲)

- الف) مهارکننده‌های MAO
ب) آگونیست‌های دوپامینی
ج) مهارکننده‌های COMT (کاتکول - A - متیل - ترانسفراز)
د) مهارکننده‌های موسکارینی

الف ب ج د

مهارکننده‌های منوآمینوآکسیداز

■ مکانیسم عمل

● **سلزلیلین و راسازیلین:** این داروهای مهارکننده‌های انتخابی منوآمینوآکسیداز نوع B (MAO-B) هستند. منوآمینوآکسیداز نوع B، موجب متابولیسم دوپامین می‌شود.

● **سافینامید:** سافینامید نیز مهارکننده انتخابی MAO-B بوده که اخیراً تأیید شده است.

■ کاربردهای بالینی

● **سلزلیلین:** سلزلیلین به همراه لوودوپا به کار برده می‌شود ولی به صورت منوترایی مؤثر نیست.

● **راسازیلین:** راسازیلین قوی‌تر بوده به صورت منوترایی در پارکینسون زودرس علامتدار به کار برده می‌شود.

● **سافینامید:** این دارو به صورت منوترایی مؤثر نیست.

■ **عوارض جانبی:** عوارض مهارکننده‌های منوآمینوآکسیداز، عبارتند از: بی‌خوابی، تغییرات خلق، دیس‌کینزی، دیسترس گوارشی و هیپوتانسیون

■ تداخلات دارویی

● **مپریدین:** مصرف همزمان این داروها با مپریدین موجب آژیتاسیون، دلیریوم و مورتالیتی می‌شود.

● **SSRI:** مصرف همزمان سلزلیلین با داروهای SSRI ممکن است موجب سندرم سروتونین شود.

مهارکننده‌های کاتکول - O - متیل ترانسفراز (COMT)

■ **مکانیسم عمل:** انتاکاپون و تولکاپون، مهارکننده کاتکول - O - متیل ترانسفراز (COMT) هستند.

● **COMT:** آنزیم COMT در CNS و بافت‌های محیطی وجود دارد و موجب تبدیل لوودوپا به 3-OMD می‌شود. افزایش 3-OMD موجب کاهش پاسخ‌دهی به لوودوپا می‌شود.

! **توجه:** انتاکاپون فقط در بافت محیطی اثر می‌کند.

■ **کاربردهای بالینی:** این داروها در همراهی با لوودوپا - کاربری دوا جهت موارد به کار برده می‌شوند:

۱- کاهش نوسانات پاسخ به درمان

۲- افزایش پاسخ به درمان

۳- طولانی کردن زمان روشن (On-time)

! **توجه:** تولکاپون ۳ بار و انتاکاپون ۵ بار در روز تجویز می‌شوند.

● عوارض جانبی

۱- بی‌اشتهایی، تهوع و استفراغ، هیپوتانسیون وضعیتی و دیس‌کینزی از عوارض پرامی پکسول هستند.

۲- عوارض منتال از جمله کانفیوژن، توهم، هذیان و رفتارهای تکانشی (مثل قمار) از عوارض دارویی بوده و در پرامی پکسول (و رومی نیرول) شایع‌تر از لوودوپا هستند.

۳- تمایل زیاد به خوابیدن یکی از عوارض نادر پرامی پکسول است.

● **کنتراندیکاسیون‌ها:** مصرف پرامی پکسول در موارد زیر کنتراندیکه است:

۱- زخم پپتیک فعال

۲- بیماری‌های سایکوتیک

۳- انفارکتوس میوکارد اخیر

■ **روپی نیرول:** این دارو نیز غیرارگوت بوده و آگونیست رسپتور D2 دوپامین است.

● **کاربرد بالینی:** روپی نیرول به صورت منوترایی و همچنین به همراه لوودوپا جهت کاهش شدت نوسانات پاسخ استفاده می‌شود.

● **فارماکوکینتیک:** به صورت خوراکی، ۳ بار در روز تجویز می‌شود. روپی نیرول توسط آنزیم CYP1A2 در کبد متابولیزه می‌شود.

● **تداخلات دارویی:** کافئین و وارفارین نیز توسط آنزیم CYP1A2 متابولیزه می‌شوند، کلیرانس روپی نیرول را کاهش می‌دهند.

● **عوارض و کنتراندیکاسیون‌ها:** عوارض و کنتراندیکاسیون‌های روپی نیرول مشابه پرامی پکسول است.

■ **آپومرفین:** یک آگونیست قدرتمند رسپتور دوپامین است.

● **کاربرد بالینی:** در صورت تزریق زیرجلدی موجب بهبود سریع (در طی ۱۰ دقیقه) ولی موقت (۲-۱ ساعت) در دوره خاموشی آکینزی بیمارانی می‌شود که درمان دوپامینرژیک دریافت می‌کنند.

● عوارض جانبی

۱- این دارو موجب تهوع شدیدی می‌شود، لذا درمان تهوع با دارویی مثل تری‌متوبینامید به مدت ۳ روز لازم است.

۲- سایر عوارض جانبی عبارتند از: دیس‌کینزی، هیپوتانسیون، خواب‌آلودگی و تعریق

■ **روتیگوتین (Rotigotine):** یک آگونیست دوپامینی جدید بوده که به صورت پچ پوستی تجویز می‌شود. این دارو اثر آهسته‌تر و مداوم‌تری نسبت به آگونیست‌های خوراکی دوپامین دارد.

■ **بروموکریپتین:** بروموکریپتین یک آکالوئید ارگوت بوده و آگونیست نسبی رسپتورهای D2 دوپامینی در CNS است.

● **کاربرد بالینی:** تجویز بروموکریپتین جهت درمان پارکینسون منسوخ شده است.

● عوارض

۱- بی‌اشتهایی، تهوع و استفراغ، دیس‌کینزی و هیپوتانسیون ارتواستاتیک از عوارض شایع بروموکریپتین هستند.

۲- اثرات رفتاری بروموکریپتین عبارتند از: کانفیوژن، توهم و هذیان

۳- اثرات مرتبط با ارگوت بروموکریپتین شامل اریتروملاژی و انفیلتراسیون ریوی هستند.

عوارض

- ۱- عوارض این داروها به علت افزایش میزان **لوودوپا** بوده و عبارتند از:
دیس‌کینزی، دیسترس گوارشی و هیپوتانسیون وضعیتی
- ۲- گاهی لازم است در چند روز اول تجویز داروهای مهارکننده COMT دوز **لوودوپا**، کاهش داده شود.
- ۳- اختلالات خواب و نارنجی شدن رنگ ادرار از سایر عوارض این داروها هستند.

۴- **تولکاپون**، آنزیم‌های کبدی را افزایش داده، همچنین می‌تواند موجب نارسایی حاد کبد شود. لذا در مصرف‌کنندگان این دارو تست‌های عملکردی کبد باید به صورت روتین و منظم انجام شود.

مثال کدامیک از موارد زیر در مورد داروی **Tolcapone** صحیح است؟
(دستیاری - اردیبهشت ۹۲)

- الف) مهارکننده آنزیم کولین استیل ترانسفراز است.
- ب) باعث انسداد گیرنده D2 دوپامینی می‌شود.
- ج) باعث کاهش پاسخ به **لوودوپا** می‌شود.
- د) منجر به افزایش آنزیم‌های کبدی و نارسایی حاد کبد می‌گردد.

الف ب ج د

آمانتادین

مکانیسم عمل: مکانیسم عمل آمانتادین نامشخص بوده ولی موجب افزایش تولید دوپامین یا مهار بازجذب آن می‌شود. آمانتادین اثرات ضدویروسی و آنتی‌موسکارینی هم دارد.

کاربرد بالینی: این دارو می‌تواند برادی‌کینزی، رژی‌دیتیه و ترمور را فقط برای مدت چند هفته کم کند.

عوارض جانبی

- **عوارض رفتاری:** بی‌قراری، آژیتاسیون، بی‌خوابی، کانفیوژن، توهم و سایکوز توکسیک حاد
- **عوارض پوستی:** لیودورتیکولاریس
- **سایر عوارض:** اختلالات گوارشی، احتباس ادراری و هیپوتانسیون وضعیتی

نکته آمانتادین موجب ادم محیطی می‌شود که به دیورتیک‌ها پاسخ می‌دهد.

مثال کدام دارو تصور می‌گردد که از طریق افزایش ساخت، آزادسازی یا مهار بازجذب دوپامین، در درمان بیماری پارکینسون مؤثر است؟

(دستیاری - اردیبهشت ۱۴۰۱)

- | | |
|----------------|--------------|
| الف) تولکاپون | ب) آمانتادین |
| ج) پرامی‌پکسول | د) لوودوپا |

الف ب ج د

داروهای بلوک‌کننده استیل کولین (آنتی‌موسکارینی)

مکانیسم عمل: این داروها با بلوک رسپتورهای موسکارینی، اثرات تحریکی نورون‌های کلینژیک را بر سلول‌های استریاتوم کاهش می‌دهند.

انواع: داروهای این گروه، عبارتند از:

- ۱- بنزتروپین
- ۲- بی‌پریدین
- ۳- اورفنادرین

کاربرد بالینی: موجب بهبود ترمور و ریژیدیتی پارکینسون می‌شوند ولی بر برادی‌کینزی اثر اندکی دارند. این داروها در پارکینسونیسم به عنوان داروی کمکی به کار می‌روند و می‌توانند علائم اکستراپیرامیدال قابل برگشت ناشی از داروهای ضدسایکوز را برطرف کنند.

عوارض جانبی

- ۱- از عوارض این داروها می‌توان به خواب‌آلودگی، عدم تمرکز، کانفیوژن، هذیان و توهم اشاره نمود.
- ۲- این داروها دیس‌کینزی تأخیری (Tardive) ناشی از مصرف طولانی مدت داروهای ضدسایکوز را تشدید می‌کنند.
- ۳- عوارض محیطی این داروها مثل داروهای شبه‌آتروپینی است.

درمان سایر اختلالات حرکتی

ترمور فیزیولوژیک و اسنشیال (اولیه)

تظاهر بالینی: ترمور فیزیولوژیک و اولیه هر دو با ترمور وضعیتی (Postural tremor) تظاهر می‌یابند.

عوامل تشدیدکننده: اضطراب، خستگی و برخی داروها (از جمله برونکودیلاتورها، ضداسفردگی‌های سه حلقه‌ای و لیتیوم) این ترمورها را تشدید می‌کنند.

درمان

● **پروپرانولول:** از پروپرانولول در درمان ترمور فیزیولوژیک و ترمور اولیه استفاده می‌شود.

★ **نکته** بتابلوکرها در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی، آسم، دیابت یا هیپوگلیسمی باید با احتیاط مصرف شوند.

● **متوپرولول:** متوپرولول یک بتابلوکر انتخابی β_1 بوده که در مبتلایان به بیماری‌های ریوی استفاده می‌شود.

● **داروهای ضدصرع:** داروهای ضدصرع مانند گاباپنتین، پیریمیدین، توپیرامات و تزریق عضلانی بوتولینوم توکسین نیز در درمان ترمور اسنشیال به کار برده می‌شوند.

مثال کدامیک از داروهای زیر جهت کنترل ترمور اسنشیال در فرد مبتلا به بیماری ریوی تجویز می‌گردد؟
(پرانترنی اسفند ۹۶ - دانشگاه آزاد اسلامی)

- | | |
|------------------|--------------|
| الف) پروپرانولول | ب) متوپرولول |
| ج) تولکاپن | د) لوودوپا |

الف ب ج د

بیماری هانتینگتون و سندرم تور

■ **بیماری هانتینگتون:** بیماری هانتینگتون یک بیماری با توارث اتوزوم غالب ناشی از ژن هانتینگتون است.

● **فیزیوپاتولوژی:** این بیماری به علت عدم تعادل نوروترانسمیترها (کاهش فعالیت GABA و افزایش فعالیت دوپامین) ایجاد می شود. اختلال کلینریژیک هم ممکن است وجود داشته باشد.

● **درمان دارویی**

۱- داروهای تخلیه کننده آمین: تتراپنازین و رزپین در این گروه قرار دارند که عوارض جانبی رزپین کمتر است.

۲- آنتاگونیست های رسپتور دوپامین: هالوپریدول و پرفنازین در این گروه قرار داشته و در برخی از بیماران مؤثر هستند.

۳- آلانازاپین

■ **سندرم تور (Tourette)**

● **اتیولوژی:** نامعلوم

● **درمان دارویی**

۱- هالوپریدول و سایر بلوک کننده های D2 دوپامین (مثل پیموزاید) در درمان سندرم تور به کار می روند.

۲- کاربامازپین، کلونازپام و کلونیدین نیز مورد استفاده قرار گرفته اند، ولی اثربخشی کمتری دارند.

سندرم پاهای بی قرار

■ **علائم بالینی:** این سندرم که علت آن نامشخص است با احساس ناراحتی در اندام ها به ویژه در هنگام استراحت تظاهر می یابد.

■ **ریسک فاکتورها:** اغلب در زنان حامله و بیماران اُرمیک و دیابتیک رخ می دهد.

■ **درمان**

۱- درمان دوپامینریژیک در این بیماران ارجح است. پرامی پکسول و روپی نیبرول مورد تأیید قرار گرفته اند.

۲- ضددردهای اُپیوئیدی، بنزودیازپین ها و برخی داروهای ضد تشنج (مثل گاباپنتین) نیز به کار برده می شوند.

■ **مثال** تمام داروهای زیر برای درمان سندرم پای بی قرار به کار می روند، بجز:

الف) گاباپنتین	ب) پرامی پکسول
ج) فلوکستین	د) آکسی کدون

الف) ب) ج) د)

PLUS

Next Level

یادم باشد که

۱- لوودوپا معمولاً همراه با کربی دوپا تجویز می شود. کربی دوپا، DOPA دکربوکسیلاز را در بافت محیطی مهار می کند.

۲- پاسخ بالینی به لوودوپا، نوسانات سریعی داشته و طی چند ساعت از آکینزی (زمان Off) به بهبود حرکتی (زمان On) تبدیل می شود. به این پدیده، On-Off phenomena گفته می شود. دوره های خاموش ممکن است به آپومورفین پاسخ دهند.

۳- مصرف لوودوپا در مبتلایان به سایکوز و گلوکوم زاویه بسته کنترااندیکه است.

۴- عوارض جانبی مهم لوودوپا، عبارتند از:

الف) دیسترس گوارشی

ب) دیس کینزی

ج) هیپوتانسیون وضعیتی

د) پدیده خاموش - روشن (On-Off)

۵- لوودوپا یک پیش ساز ملانین بوده و می تواند موجب فعال شدن ملانوم بدخیم شود.

۶- در ۸۰٪ از بیمارانی که لوودوپا مصرف می کنند، دیس کینزی رخ می دهد. دیس کینزی در افرادی که به صورت توأم تحت درمان با لوودوپا و کربی دوپا هستند، شایع تر است.

۷- پرامی کسول، آگونیست رسپتور D3 دوپامین و روپی نیبرول، آگونیست رسپتور D2 دوپامین است.

۸- سلزبیلین و راسازبیلین، مهارکننده انتخابی منوآمینواکسیداز نوع (MAO-B) هستند.

دیس کینزی ناشی از دارو

■ **پارکینسونیسم دارویی:** علائم پارکینسونیسم ناشی از داروهای ضدسایکوز، اغلب با کاهش دوز داروها، تغییر دارو یا درمان با بلوکرهای موسکارینی، قابل برگشت هستند.

■ **دیسستونی حاد:** در دیستونی حاد، تجویز بنزوتروپین یا دیفن هیدرامین تزریقی کمک کننده است. لوودوپا و بروموکریپتین مفید نیستند، چرا که رسپتورهای دوپامینی توسط داروهای ضدسایکوز بلوک شده اند.

■ **دیس کینزی تأخیری:** دیس کینزی تأخیری که در اثر استفاده از داروهای ضدسایکوز قدیمی تر ایجاد می شود، معمولاً برگشت پذیر نیست. دیوتراپنازین و ولبنازین که مهارکننده های اختصاصی VMAT2 هستند در درمان دیس کینزی تأخیری نتایج خوبی در مطالعات بالینی داشته اند.

بیماری ویلسون

■ **اتیولوژی:** بیماری ویلسون با اختلال در متابولیسم مس موجب رسوب مس در کبد و سایر بافت های بدن می شود. نحوه توارث این بیماری به صورت مغلوب است.

■ **درمان**

۱- در درمان بیماری ویلسون از پی سیلامین استفاده می شود. از عوارض این دارو می توان به دیسترس گوارشی، میاستنی، نوروپاتی آپتیک و دیسکرازی های خونی اشاره نمود.

۲- سایر داروهایی که در درمان بیماری ویلسون به کار برده می شوند، عبارتند از:

الف) تربنتین (Trientine)

ب) تتراآتیمولیدات

www.kaci.ir

۱۴- از پروپرانولول در درمان ترمور فیزیولوژیک و ترمور اولیه استفاده می‌شود. متوپرولول یک بتابلوکر انتخابی β_1 بوده که در مبتلایان به بیماری‌های ریوی استفاده می‌شود.

۱۵- در درمان بیماری هانتینگتون از تتراپتازین، رزپین، هالوپریدول و پرفنازین استفاده می‌شود.

۱۶- داروهایی که در درمان سندرم پاهای بی‌قرار به کار برده می‌شوند، عبارتند از:

(الف) پرامی‌کسول و روپی‌نیرو

(ب) ضد دردهای α_1 پیوتیدی

(ج) بنزودیازپین‌ها

(د) گاباپنتین

۱۷- دوداروی مؤثر در درمان سندرم تورت، هالوپریدول و پیموزاید هستند.

۱۸- در دیستونی حاد، تجویز بنزوتروپین یا دیفن‌هیدرامین مؤثر است.

۹- انتاکاپون و تولکاپون، مهارکننده کاتکول - O - متیل ترانسفراز (COMT) هستند.

۱۰- پرامی‌کسول و روپی‌نیرو آگونیست‌های غیرارگوت دوپامین هستند و قبل از لوودوپا برای درمان پارکینسون خفیف استفاده می‌شوند.

۱۱- روپی‌نیرو یک فعال‌کننده رسپتور D_2 دوپامین است. کانفیوژن، توهم و هذیان در مصرف‌کنندگان این دارو نسبت به لوودوپا بیشتر است. روپی‌نیرو توسط آنزیم $CYP1A2$ کبدی متابولیزه شده و توسط کافئین و وارفارین سطح پلاسمایی آن افزایش می‌یابد.

۱۲- انتاکاپون یک مهارکننده کاتکول - O - متیل ترانسفراز (COMT) است که جهت درمان کمکی در افراد تحت درمان با لوودوپا - کربی‌دوپا استفاده می‌شود.

۱۳- تولکاپون، آنزیم‌های کبدی را بالا می‌برد، همچنین این دارو می‌تواند موجب نارسایی حاد کبد شود، لذا در مصرف‌کنندگان این دارو تست‌های عملکرد کبد باید به صورت روتین و منظم انجام شود.



● برای مشاوره و تعیین وقت قبلی با ما تماس بگیرید: ۸۸۵ ۳۰ ۱۲۴ ♦ ۸۸۵ ۴۳ ۶۳۸ ♦ ۸۸۷ ۵۹ ۲۷۷

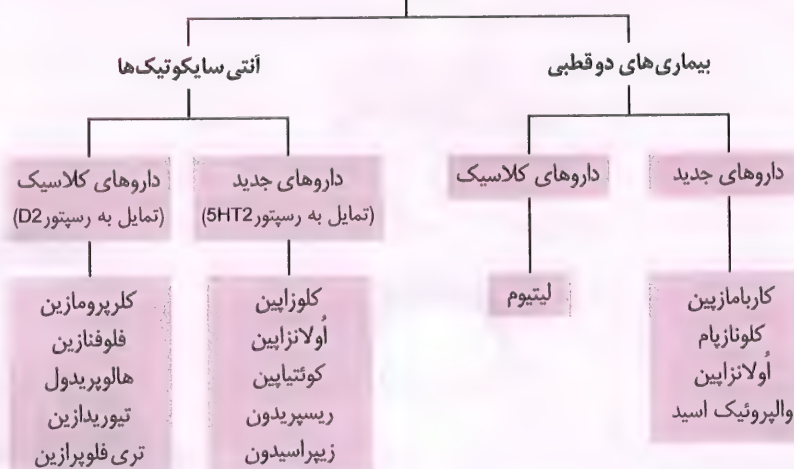
❖ درصد سؤالات فصل ۱۲ در ۲۰ سال اخیر: ۳/۳۸٪

❖ مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

۱- عوارض جانبی داروهای آنتی سایکوتیک و لیتیوم، ۲- دارو درمانی اختلالات دوقطبی

Preview

داروهای مورد استفاده در سایکوز و بیماری‌های دوقطبی



طبقه‌بندی

داروهای آنتی سایکوتیک قدیمی یا کلاسیک

● مکانیسم عمل: این داروهای بلوک‌کننده رسپتور D2 دوپامینی هستند.

● انواع

۱- فنوتیازین‌ها: کلرپرومازین، فلوفنازین و تیوریدازین

۲- بوتیروفنون‌ها: هالوپریدول

۳- تیوگزانتین‌ها: تیوتیکسن

داروهای آنتی سایکوتیک جدید یا نسل دوم

● مکانیسم عمل: این داروها بیشتر رسپتورهای 5-HT₂ را بلوک می‌کنند.

● انواع

۱- کلوزاپین

۲- اولانزاپین

داروهای آنتی سایکوتیک

اندیکاسیون‌های تجویز داروهای آنتی سایکوتیک

۱- درمان اسکیزوفرنی و اختلالات سایکوتیک

۲- وضعیت‌های آژیته

۳- بیماری‌های دوقطبی

۴- سندرم تور

۵- دمانس آژیته

□ **سایر رسپتورها:** داروهای آنتی سایکوتیک جدید رسپتورهای دیگری را مهار می کنند.

● **رسپتور 5-HT_{2A}:** بیشتر داروهای آنتی سایکوتیک جدید (آتیپیک) مثل اولانزاپین، ریسپریدون و کوئتیاپین، رسپتور 5-HT_{2A} را بلوک می کنند.

۱- **کلوزاپین:** کلوزاپین رسپتورهای D₄ و 5-HT₂ را بلوک نموده و هیچ تمایلی به رسپتور D₂ ندارد.

۲- **زیپراسیدون:** زیپراسیدون آنتاگونیست رسپتورهای D₂، 5-HT₂ و 5-HT_{1D} و آگونیست رسپتور 5-HT_{1A} است.

۳- **آری پپرازول:** آری پپرازول آگونیست نسبی رسپتور D₂ و 5-HT_{1A} و آنتاگونیست قوی رسپتور 5-HT_{2A} است.

✱ **نکته:** داروهای آنتی سایکوتیک جدید (آتیپیک) عوارض اکستراپیرامیدال کمتری دارند.

! **توجه:** تمام داروهای آنتی سایکوتیک به جزء هالوپریدول، رسپتور H₁ را بلوک می کنند.

□ **مثال:** کدامیک از داروهای ضد سایکوز زیر آگونیست نسبی (پارشیل آگونیست) گیرنده D₂ دوپامینی است؟ (دستیاری -/ردیهشت ۹۲)

- | | |
|----------------|----------------|
| الف) کوئتیاپین | ب) ریسپریدون |
| ج) فلوفازین | د) آری پپرازول |

(الف) ب ج د

اثرات

□ **بلوک رسپتورهای دوپامینی مغز:** مهمترین اثرات درمانی داروهای آنتی سایکوتیک نسل اول، ناشی از بلوک رسپتورهای دوپامینی است.

● **مسیر مزوکورتیکال - مزولیمبیک:** این مسیر در تنظیم تفکر و خلق مؤثر بوده و بلوک رسپتورهای دوپامینی در این مسیر موجب اثرات آنتی سایکوتیک می شود.

● **مسیر نیکرواستریاتال:** این مسیر در عملکرد اکستراپیرامیدال دخالت داشته و بلوک رسپتورهای دوپامینی در این مسیر، موجب عوارض اکستراپیرامیدال می شود.

● **مسیر توبرواینفاندیبولان:** این مسیر در کنترل ترشح پرولاکتین نقش داشته و بلوک رسپتورهای دوپامینی در این مسیر موجب پرولاکتینمی می شود.

● **منطقه تحریک کمور رسپتورها (CTZ):** این منطقه، مسئول کنترل استفرغ در مدولا بوده و بلوک رسپتورهای دوپامینی موجب اثرات ضد استفرغ می شود.

□ **بلوک رسپتورهای α₁ و H₁:** تقریباً تمامی داروهای آنتی سایکوتیک تا حدودی موجب بلوک رسپتورهای α₁ و H₁ می شوند.

✱ **یادآوری:** مهم ترین عوارض داروهای آنتی سایکوتیک نسل اول، عوارض اکستراپیرامیدال و هیپرپرولاکتینمی هستند.

□ **مثال:** کدامیک از مسیرهای دوپامینریک زیر در اسکیزوفرنی اختلال دارد؟ (PHD فارماکولوژی)

- | | |
|------------------------------|----------------------------|
| الف) مزولیمبیک - مزوکورتیکال | ب) نیکرواستریاتال |
| ج) توبرواینفاندیبولان | د) مدولاری پری و نتریکولار |

(الف) ب ج د

۳- کوئتیاپین

۴- ریسپریدون

۵- زیپراسیدون

۶- آری پپرازول

● **مزایا:** داروهای نسل دوم یا جدید نسبت به داروهای قدیمی (کلاسیک) دارای مزایای زیر هستند:

۱- عوارض کمتر

۲- اثرات درمانی بیشتر

● **معایب:** این داروها نسبت به داروهای قدیمی، گران تر هستند.

فارماکوکینتیک

□ **داروهای خوراکی:** داروهای آنتی سایکوتیک وقتی به صورت خوراکی تجویز می گردند به خوبی جذب می شوند و چون محلول در چربی هستند به راحتی وارد CNS می شوند. این داروها در کبد متابولیزه شده و چون نیمه عمر طولانی دارند، اغلب یک بار در روز مصرف می شوند.

! **توجه:** داروهایی که سیتوکروم P450 را مهار می کنند، ممکن است نیمه عمر برخی از داروهای آنتی سایکوتیک را افزایش دهند.

□ **فرآورده های تزریقی**

● **اندیکاسیون ها:** از داروهای آنتی سایکوتیک تزریقی در موارد زیر

استفاده می شود:

۱- درمان سریع

۲- عدم همکاری بیمار

۳- درمان Depot

● **انواع:** داروهایی که به صورت تزریقی وجود دارند، عبارتند از:

فلوفنازین، هالوپریدول، زیپراسیدون، اولانزاپین، آری پپرازول

مکانیسم عمل

□ **فرضیه دوپامین:** این فرضیه بیان می کند که اسکیزوفرنی به علت

افزایش فعالیت دوپامین در مغز ایجاد می شود. این تئوری به طور کامل توجیه کننده نبوده زیرا داروهای آنتی سایکوتیک فقط تا حدودی در اکثر بیماران مؤثر بوده و از طرفی بسیاری از داروهای مؤثر، به سایر رسپتورها (به غیر از رسپتور D₂) تمایل دارند. فن سیکلیدین (PCP) موجب سندرم سایکوتیک می شود ولیکن اثری بر رسپتورهای دوپامینی ندارد. شواهدی که به نفع این فرضیه هستند، عبارتند از:

۱- داروهای آنتی سایکوتیک، رسپتورهای دوپامین (به خصوص رسپتور D₂) مغز را بلوک می کنند.

۲- داروهای آگونیست دوپامین مثل آمفتامین و لوودوپا اسکیزوفرنی را تشدید می کنند.

۳- در برخی مناطق مغز در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی درمان نشده افزایش رسپتورهای دوپامینی دیده شده است.

● **رسپتورهای دوپامین:** داروهای آنتی سایکوتیک قدیمی، رسپتور D₂ دوپامین را بلوک می کنند. بلوک شدن رسپتور D₂ دوپامین موجب عوارض اکستراپیرامیدال می شود.

□ **فرضیه سروتونین:** ویژگی داروهای آنتی سایکوتیک جدیدتر در اتصال

به رسپتورها باعث مطرح شدن این فرضیه در مقابل فرضیه دوپامین شده است.

کاربردهای بالینی



■ **درمان اسکیزوفرنی:** کارایی داروهای آنتی سایکوتیک در درمان سایکوز یکسان بوده هر چند برخی بیماران به یک داروی خاص پاسخ بهتری می دهند.

● **علائم مثبت:** داروهای آنتی سایکوتیک علائم مثبت اسکیزوفرنی مثل بیش فعالیتی، توهم، هذیان و تفکرات عجیب و غریب را کم می کنند. اثرات مفید این داروها بعد از چند هفته ظاهر می شوند.

● **علائم منفی:** داروهای جدید آتیپیک برخی از علائم منفی اسکیزوفرنی (مثل گندی هیجانی، انزوای اجتماعی و فقدان انگیزه) را بهبود می دهند ولیکن داروهای قدیمی بر روی علائم منفی اثر ندارند.

★ **نکته:** در اسکیزوفرنی مقاوم به درمان، کلوزاپین داروی انتخابی است.

■ سایر اندیکاسیون های روانپزشکی و نورولوژیک

۱- بسیاری از داروهای ضدسایکوز جدید (و همچنین بنزودیازپین ها) جهت درمان مانیای حاد تأیید شده اند. این داروها اغلب به همراه لیتیم در درمان اولیه مانیا استفاده می شوند.

۲- آری پیرازول و اولانزاپین برای درمان نگهدارنده و پیشگیری از مانیا در اختلالات دوقطبی تأیید شده اند.

۳- داروهای نسل دوم کوئتیپین، لورازیدون و اولانزاپین، همچنین برای پیشگیری از افسردگی در بیماران دوقطبی استفاده می شوند.

۴- داروهای ضدسایکوز همچنین جهت درمان علائم سایکوتیک اختلالات اسکیزوافکتیو، سندرم Gilles de la Tourette's و سایکوز ناشی از مصرف بیش از حد محرک های CNS به کار می روند.

! **توجه:** مولیندون اغلب در سندرم تورنت به کار می رود و به ندرت در اسکیزوفرنی استفاده می شود.

۵- داروهای آنتی سایکوتیک های آتیپیک جدیدتر همچنین برای از بین بردن علائم سایکوتیک در بیماران مبتلا به آلزایمر و در پارکینسونیسم به کار برده می شوند.

■ اندیکاسیون های غیرروانپزشکی

۱- اکثر فنوتیازین ها (بجز تیوریدازین) اثرات ضداستفراغی دارند. پروکلرپرازین فقط به عنوان داروی ضداستفراغ به کار برده می شود.

۲- اکثر فنوتیازین های با زنجیره کوتاه به علت بلوک رسپتور H1 دارای اثرات ضدخارش، سداتیو و ضداستفراغ هستند.

عوارض



■ عوارض نورولوژیک برگشت پذیر

● سندرم شبه پارکینسون: اثرات اکستراپیرامیدال برگشت پذیر شامل سندرم شبه پارکینسون (برادی کینزی، رژییدی و ترمور) به دنبال مصرف هالوپریدول و فنوتیازین های پیرازینی قوی تر (فلوفنازین، تری فلوپرازین) شایع تر است.

★ **نکته:** پارکینسونیسم به دنبال مصرف کلوزاپین و داروهای جدید شیوع کمتری دارد.

● **آکاتیزی و دیس تونی:** آکاتیزی و دیس تونی از عوارض اکستراپیرامیدال داروهای آنتی سایکوتیک بوده که غالباً با دیفن هیدرامین و داروهای آنتی موسکارینی درمان می شوند.

■ دیس کینزی تأخیری (Tardive dyskinesia)

● **اتیولوژی:** علت دیس کینزی تأخیری، حساسیت بیش از حد رسپتورهای دوپامینی است.

● **علائم بالینی:** با حرکات گره آتوتوئید عضلات لب ها و حفره دهان تظاهر یافته که ممکن است غیرقابل برگشت باشند.

● **شروع علائم:** دیس کینزی تأخیری معمولاً سال ها بعد از درمان با داروهای آنتی سایکوتیک رخ می دهد ولی ممکن است بعد از ۶ ماه نیز ایجاد شود. این عارضه در داروهای آنتی سایکوتیک نسل اول شایع تر است.

● **درمان:** هیچ داروی تأیید شده ای برای درمان این وضعیت وجود ندارد ولیکن برخی داروهای تحقیقاتی از جمله دیوترابنازین و ولبنازین نتایج امیدوارکننده ای داشته اند.

۱- افزایش دوز داروهای آنتی سایکوتیک ممکن است به طور موقت شدت دیس کینزی تأخیری را کاهش دهد.

۲- داروهای آنتی موسکارینی که غالباً سایر علائم اکستراپیرامیدال را کاهش می دهند، علائم دیس کینزی تأخیری را افزایش می دهند.

۳- با مصرف کلوزاپین به جای آنتی سایکوتیک های معمول، شدت دیس کینزی تأخیری بیشتر نمی شود.

■ **اثرات اتونوم:** اثرات اتونوم این داروها به علت بلوک رسپتورهای موسکارینی محیطی و رسپتورهای آلفا آدرنرژیک بوده و این عوارض در سالمندان سخت تر کنترل می شوند. با ادامه درمان، به برخی عوارض اتونوم، تحمل (تولرانس) ایجاد می شود.

● **شدت عوارض اتونوم**

۱- تیوریدازین: حداکثر

۲- کلوزاپین و سایر داروهای آتیپیک: متوسط

۳- هالوپریدول: حداقل

● **اثرات شبه آتروپینی:** اثرات شبه آتروپینی (خشکی دهان، یبوست، احتباس ادراری و مشکلات بینایی) معمولاً در هنگام مصرف تیوریدازین و فنوتیازین های آلیفاتیک (مانند کلرپرومازین) تشدید می شوند. این اثرات همچنین در هنگام استفاده از کلوزاپین و بیشتر داروهای آتیپیک (به غیر از زیپراسیدون و آری پیرازول) مشاهده می گردند.

● **هیپوتانسیون وضعیتی:** داروهای آنتی سایکوتیک قدیمی (کلاسیک) (به ویژه فنوتیازین) با مهار گیرنده های آلفا موجب هیپوتانسیون وضعیتی می شوند. داروهای آنتی سایکوتیک آتیپیک (به ویژه کلوزاپین و زیپراسیدون) نیز با بلوک رسپتورهای آلفا ممکن است موجب هیپوتانسیون وضعیتی شوند.

! **توجه:** مراقبت های لازم جهت جلوگیری از افتادن ناشی از هیپوتانسیون وضعیتی در سالمندان باید صورت پذیرد.

● **اختلال در انزال:** اختلال در انزال مردانی که تحت درمان با فنوتیازین ها هستند، شایع است.

■ عوارض آندوکراین و متابولیک

● **عوارض آندوکراین:** دوپامین مهارکننده ترشح پرولاکتین است. عوارض آندوکراین به علت بلوک رسپتورهای D2 دوپامینی در هیپوفیز رخ می دهد. با بلوک رسپتورهای دوپامینی، ترشح پرولاکتین افزایش می یابد. افزایش پرولاکتین موجب عوارض زیر می شود:

۱- ژنیکوماستی

۲- سندرم آمنوره - گالاکتوره

۳- ناباروری

الف) هالوپریدول
ج) کلوزاپین
ب) فلوئنازین
د) کوئتیپین

الف ب ج د

مثال اگرانولوسیتوز عارضه جانبی مهم کدامیک از داروهای آنتی سایکوتیک زیر است؟

(پراگماتیسم / اسفند ۹۴ - قطب ۳ کشوری / دانشگاه کرمانشاه و همدان)

الف) کلوزاپین
ج) اولانزاپین
ب) تیوتیکسن
د) ریسپریدون

الف ب ج د



مسمومیت دارویی

مسمومیت با داروهای ضدسایکوز کشنده نیست (به غیر از تیوریدازین). هرچند FDA درباره افزایش ریسک مرگ در درمان دمانس در افراد مسن هشدار داده است.

درمان تشنج: بیشتر داروهای آنتی سایکوتیک، آستانه تشنج را کاهش می دهند و می توانند سبب تشنج شوند که با دیاپام یا فنی توئین درمان می گردند.

درمان هیپوتانسیون: هیپوتانسیون ناشی از داروهای آنتی سایکوتیک به مایع درمانی پاسخ می دهد.

درمان مسمومیت با تیوریدازین: درمان مسمومیت با تیوریدازین (و احتمالاً زیپراسیدون) به علت ایجاد عوارض قلبی مشکل است.

لیتیوم و سایر داروهای مؤثر در اختلالات دوقطبی



لیتیوم

فارماکوکینتیک: لیتیوم دارای نیمه عمری حدود ۲۰ ساعت بوده از دستگاه گوارش جذب و از کلیه با سرعتی برابر با $\frac{1}{2}$ کراتی نین دفع می شود.

سطح پلاسمایی: سطح پلاسمایی لیتیوم با تغییر آب بدن، تغییر می کند.

سطح پلاسمایی هدف

۱- غلظت پلاسمایی لیتیوم در درمان علائم حاد باید $0.8-1.2 \text{ mEq/L}$ باشد.

۲- برای درمان نگهدارنده، غلظت پلاسمایی لیتیوم باید $0.4-0.7 \text{ mEq/L}$ باشد.

افزایش سطح پلاسمایی: عوامل زیر می توانند سطح لیتیوم را در خون تا سطح توکسیک بالا ببرند:

- ۱- دهیدراتاسیون
- ۲- مصرف دیورتیک ها (تiazیدها و دیورتیک ها لوپ)
- ۳- داروهای NSAID
- ۴- مهارکننده های ACE

نکته ای بسیار مهم ریسپریدون موجب افزایش واضح پرولاکتین می شود.

عوارض متابولیک: افزایش قابل توجه وزن و هیپرگلیسمی در اثر مصرف داروهای نسل دوم به ویژه کلوزاپین و اولانزاپین ایجاد می شود. این عوارض ممکن است در دوران حاملگی مشکل ساز شوند.

توجه آری پیرازول و زیپراسیدون کمتر موجب هیپرگلیسمی، هیپرپرولاکتینمی و افزایش وزن می شوند.

سندرم نورولپتیک بدخیم

علائم بالینی: این سندرم با رژیم عضلانی، اختلال در تعریق، هیپرپیرکسی و ناپایداری اتونوم تظاهر می یابد.

درمان: در درمان سندرم نورولپتیک بدخیم از دانترولن، دیاپام و آگونیست های دوپامینی استفاده می شود.

خواب آلودگی: خواب آلودگی (سدیشن) به ویژه در مصرف فنوتیازین ها (به خصوص کلرپرومازین) دیده می شود.

داروهای آنتی سایکوتیک قدیمی (کلاسیک): کمترین خواب آلودگی در بین داروهای قدیمی مربوط به فلوئنازین و هالوپریدول است.

داروهای آنتی سایکوتیک جدید یا نسل دوم: آری پیرازول، کمترین خواب آلودگی را در بین داروهای نسل دوم دارد.

سایر عوارض

آریتمی

۱- دوزهای بالای تیوریدازین با اختلال در هدایت قلبی موجب آریتمی های خطرناکی می شوند.

۲- بیشتر داروهای آنتیپیک به ویژه کوئتیپین و زیپراسیدون، فاصله QT را طولانی می کنند.

کاهش بینایی: کاهش بینایی به علت رسوبات شبکیه ای در همراهی با تیوریدازین دیده می شود.

اگرانولوسیتوز: در ۱ تا ۲٪ موارد، کلوزاپین موجب اگرانولوسیتوز می شود، به همین دلیل مانیتورینگ CBC الزامی است.

تشنج: کلوزاپین در دوزهای بالا موجب تشنج می شود.

مثال کدامیک از داروهای آنتی سایکوتیک زیر عارضه خارج هرمی کمتری ایجاد می کند؟

الف) هالوپریدول
ج) تیوریدازین
ب) کلوزاپین
د) کلرپرومازین

الف ب ج د

مثال کدام داروی زیر می تواند در یک فرد مبتلا به دیابت علائم وی را بدتر کند؟

الف) هالوپریدول
ج) اولانزاپین
ب) تیوریدازین
د) فلوئنازین

الف ب ج د

مثال جوان ۲۰ ساله ای که سابقه کری مادرزادی و چند نوبت سنکوپ داشته است دچار سایکوز می شود. به علت سابقه آریتمی قلبی از بتابلوکر استفاده می کند و به او توصیه شده که از مصرف برخی داروها و گریپ فروت خودداری نماید. با مصرف کدامیک از داروهای ضدسایکوز در این بیمار شانس آریتمی محتمل تر است؟



سایر داروهای مؤثر در اختلالات دوقطبی

▣ **داروهای آنتی سایکوتیک:** فاز مانیا اختلالات دوقطبی را می توان به کمک داروهای آنتی سایکوتیک مثل اولانزاپین و کوئتاپین به صورت منوتراپی درمان کرد.

▣ **داروهای ضد تشنج:** داروهای ضد تشنج مثل کاربامازپین و لاموتریزین

نیز در مانیای حاد و برای پیشگیری از آن در فاز افسردگی به کار برده می شود.

● **والپروئیک اسید:** والپروئیک اسید در درمان مانیا اثری معادل با لیتیوم دارد و هم اکنون در مانیای حاد به عنوان انتخاب اول از آن استفاده می شود. در بیمارانی که مقاوم به لیتیوم هستند هم والپروئیک اسید مؤثر است. همچنین در ترکیب با لیتیوم نیز به کار برده می شود.

▣ **مثال** تجویز کدام از داروهای زیر برای جلوگیری از بروز افسردگی در بیماران با اختلالات دوقطبی (مانیک دپرسیو) مناسب است؟

(برائترنی شهرپور ۹۸ - قطب ۸ کشوری [دانشگاه کرمان])

- | | |
|--------------------|----------------|
| (الف) تری فلورازین | (ب) لاموتریزین |
| (ج) آلپرازولام | (د) گاباپنتین |

الف ب ج د

PLUS

Next Level

یادم باشد که

GUIDELINE BOOK REVIEW

۱- داروهای آنتی سایکوتیک قدیمی رسپتور D2 دوپامین را بلوک می کنند.

بلوک شدن رسپتورهای D2 موجب عوارض اکستراپیرامیدال می شود.

۲- داروهای آنتی سایکوتیک جدید (آتیپیک) مثل اولانزاپین، ریسپریدون و کوئتاپین، رسپتور 5-HT_{2A} را بلوک می کنند.

۳- آری پیرازول آگونیست نسبی رسپتور D₂ و 5-HT_{1A} و آنتاگونیست قوی رسپتور 5-HT_{2A} است.

۴- مهمترین عوارض داروهای آنتی سایکوتیک نسل اول، عوارض اکستراپیرامیدال و هیپرپرولاکتینمی هستند.

۵- بیشترین ریسک ایجاد عوارض اکستراپیرامیدال مربوط به داروی هالوپریدول است.

۶- اکثر فنوتیازین ها (بجز تیوریدازین) اثرات ضد استفرافی دارند. پروکلرپرازین فقط به عنوان داروی ضد استفراف به کار برده می شود.

۷- آکاتیسی و دیستونی از عوارض اکستراپیرامیدال داروهای آنتی سایکوتیک بوده که اغلب با دیفن هیدرامین و داروهای آنتی موسکارینی (بنزوتروپین) درمان می شوند.

۸- علت دیس کینزی تأخیری، حساسیت بیش از حد رسپتورهای دوپامینی است. دیس کینزی تأخیری با حرکات گره آنتونی و عضلات لب ها و حفره دهان تظاهر می یابد.

۹- سایر عوارض داروهای آنتی سایکوتیک، عبارتند از:

● عوارض اتونوم: بیشترین عوارض اتونوم مربوط به تیوریدازین و کمترین آن مربوط به هالوپریدول است.

● کاهش سطح پلاسمایی: تنوفیلین و کافئین کلیرانس کلیوی لیتیوم را بالا برده، لذا سطح پلاسمایی آنرا کاهش می دهند.

▣ مکانیسم عمل: مکانیسم عمل لیتیوم به طور کامل مشخص نیست.

۱- مهار آنزیم های مؤثر در بازیافت اینوزیتول بی فسفات (PIP₂) که در ساخت اینوزیتول تری فسفات (IP₃) و دی آسیل گلیسرول (DAG) دخالت دارند. IP₃ و DAG در انتقال آمین ها در سیستم عصبی به ویژه توسط گیرنده های آدرنو رسپتور و موسکارینی مهم هستند.

۲- مهار گلیکوژن سنتاز کیناز - ۳ (GSK-3)

۳- مهار β-catenin

▣ کاربرد بالینی: کربنات لیتیوم در درمان اختلالات دوقطبی (مانیک -

دپرسیو) استفاده می شود؛ هرچند داروهای دیگری از جمله داروهای ضد تشنج و داروهای آنتی سایکوتیک نسل دوم نیز به همان اندازه مؤثر هستند.

● **درمان نگهدارنده:** درمان نگهدارنده با لیتیوم موجب کاهش رفتار مانیک شده و تعداد دفعات و شدت نوسانات خلقی را کاهش می دهد.

● **مانیای حاد:** لیتیوم و والپروئیک اسید شروع اثر آهسته ای دارند. بنابراین داروهای آنتی سایکوتیک و/یا بنزودیاپین ها معمولاً در شروع درمان لازم هستند. اولانزاپین، کوئتاپین، آری پیرازول، ریسپریدون و زیپراسیدون نیز برای درمان مانیای حاد مؤثر هستند.

● **سایر کاربردها:** لیتیوم اثرات محافظتی در برابر خودکشی و خودزنی دارد. **توجه!** منوتراپی با داروهای ضد افسردگی می تواند ایجاد فاز مانیا را تسریع کند ولیکن داروهای ضد افسردگی نیز در درمان نگهدارنده استفاده می شوند.

▣ **عوارض:** عوارض لیتیوم عبارتند از:

۱- عوارض نورولوژیک: ترمور، Sedation، آتاکسی و آفازی

۲- بزرگی تیروئید (هیپوتیروئیدی نادر است)

۳- دیابت بی مزه کلیوی: یک عارضه شایع برگشت پذیر در دوز درمانی لیتیوم است.

۴- ادم: معمولاً از عوارض شایع لیتیوم است.

۵- راش های پوستی شبیه آکنه

۶- لکوسیتوز: لکوسیتوز در تمام بیماران دیده می شود.

● **عوارض در حاملگی:** لیتیوم در حاملگی ممکن است موجب آنومالی

ايشستاين شود. هرچند خطر تراژدیسیستی لیتیوم در مطالعات اخیر پائین گزارش شده است ولی با این حال دیده شده که مصرف لیتیوم در حاملگی با امتیاز پائین آگار در نوزاد ارتباط داشته است. بنابراین لیتیوم باید ۴۸-۲۴ ساعت قبل از زایمان قطع شود.

● **مصرف در شیردهی:** مصرف لیتیوم در زمان شیردهی ممنوع است.

▣ **مثال** خانم ۴۵ ساله ای که به علت اختلال دوقطبی (مانیک - دپرسیو) تحت درمان دارویی قرار دارد، به علت ترمور، اشکال در صحبت و پُلی اوری مراجعه کرده است. در آزمایش خون وی نیز، لکوسیتوز گزارش شده است. عوارض مذکور مربوط به کدام دارو است؟

(برائترنی اسفند ۹۵ - قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])

- | | |
|---------------------|-------------------|
| (الف) سدیم والپروات | (ب) آمی تریپتیلین |
| (ج) لیتیوم | (د) اولانزاپین |

الف ب ج د

- ۱۴- یکی از عوارض بسیار مهم کلوزاپین، آگرانولوسیتوز است.
- ۱۵- عوارض اصلی لیتیوم عبارتند از: ترمسور، دیابت بی مزه کلیوی، لکوسیتوز و بزرگی تیروئید
- ۱۶- کاربردهای هالوپریدول، عبارتند از:
- اسکیزوفرنی
 - مانیای حاد
 - سندرم تورت
 - مسمومیت با فن سیکلیدین
 - بیماری هانتینگتون
- ۱۷- کاربامازپین و اسید والپروئیک در اختلالات دوقطبی مؤثر هستند ولی مصرف آنها در حاملگی کنتراندیکه است. برای درمان اختلالات دوقطبی در حاملگی می توان از اولانزاپین و کوئتیاپین استفاده کرد.

- عوارض شبه آتروپینی: خشکی دهان، یبوست، احتباس ادرار و مشکلات بینایی
 - هیپوتانسیون وضعیتی
 - اختلال در انزال
- ۱۰- ریسپریدون موجب افزایش واضح پرولاکتین می شود.
- ۱۱- افزایش قابل توجه وزن و هیپرگلیسمی در اثر مصرف داروهای نسل دوم به ویژه کلوزاپین و اولانزاپین رخ می دهد.
- ۱۲- داروهایی که می توانند عوارض قلبی ایجاد کنند، عبارتند از:
- الف) تیوریدازین: آریتمی خطرناک
- ب) کوئتیاپین و زیراسیدون: طولانی کردن فاصله QT
- ۱۳- تیوریدازین به علت ایجاد رسوبات شبکیه ای موجب کاهش دید می شود.

راه های خرید مستقیم از مؤسسه فرهنگی انتشاراتی دکتر کامران احمدی



مراجعه مستقیم به مؤسسه

تهران، خیابان سهروردی شمالی بالاتر از چهار راه
مطهری کوچه تهمتن پلاک ۷، کد پستی: ۱۵۷۷۶۴۶۵۱۱

از طریق سایت مؤسسه به آدرس

از طریق تماس تلفنی و سفارش تلفنی

www.kaci.ir



۸۸۵ ۳۰ ۱۲۴ • ۸۸۵ ۴۳ ۶۳۸
۸۸۷ ۵۹ ۲۷۷ • ۸۸۷ ۵۴ ۳۱۹



با خرید مستقیم از مؤسسه از بیشترین میزان تخفیف بهره مند خواهید شد.

در هر کجای ایران که باشید در سریعترین زمان ممکن درخواست شما به دستتان خواهد رسید.

درصد سؤالات فصل ۱۳ در ۲۰ سال اخیر: ۳/۳۸٪

مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

۱- عوارض داروهای ضد افسردگی، ۲- اندیکاسیون‌های تجویز SSRI ها، ۳- سندرم سروتونین، ۴- بوپروپیون

Preview

داروهای ضد افسردگی

مهارکننده‌های MAO	ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای	ضد افسردگی‌های هتروسیکلیک	مهارکننده‌های باز جذب 5-HT-NE	آنتاگونیست‌های 5-HT	مهارکننده‌های اختصاصی باز جذب سروتونین (SSRI)
فنلزین سلزیلین ترانیل سپیرومین	آمی تریپتیلین کلومی پرامین ایمی پرامین	آموکسایین بوپروپیون میرتازاپین	دولوکستین ونلافاکسین	نفازودون ترازودون	اس سیتالوپرام فلوکستین فلوکسامین پاروکستین سرتالین

۳- متابولیت فعال آمی تریپتیلین، نورتریپتیلین و متابولیت فعال ایمی پرامین، دزیپرامین است.

▣ **مهارکننده‌های اختصاصی باز جذب سروتونین (SSRI)**

● **انواع:** فلوکستین، فلوکسامین، سیتالوپرام، اس سیتالوپرام، سرتالین و پاروکستین

● **فارماکوکینتیک:** تمام این داروها متابولیسم کبدی دارند و نیمه عمر آنها ۱۸ تا ۲۴ ساعت است. فقط فلوکستین دارای یک متابولیت فعال با نیمه عمر چند روزه است.

▣ **ضد افسردگی‌های هتروسیکلیک**

● **انواع:** این داروها ساختمان‌های متنوعی دارند و عبارتند از:

۱- **مهارکننده‌های باز جذب سروتونین - نوراپی نفرین (SNRI):** دولوکستین، ونلافاکسین و لوومیلناسیپران

۲- **آنتاگونیست‌های رسپتور 5-HT₂:** نفازودون و ترازودون

۳- **سایر داروهای هتروسیکلیک:** آموکسایین، ماپروتیلین و میرتازاپین

● **فارماکوکینتیک:** فارماکوکینتیک این داروها شبیه به داروهای سه حلقه‌ای است، به غیر از نفازودون و ترازودون که نیمه عمر کوتاهی دارند و باید ۲ تا ۳ بار در روز مصرف شوند.

تئوری آمین در خلق



آمین‌های مغزی به‌ویژه نوراپی نفرین (NE) و سروتونین (5-HT) نوروترانسمیترهایی بوده که در خلق مؤثر هستند. کاهش عملکرد این آمین‌ها موجب افسردگی و افزایش فعالیت آنها سبب خلق بالا می‌شود.

! **توجه** اگرچه داروهای ضد افسردگی طی چند ساعت فعالیت آمینی مغز را تغییر می‌دهند، اما بعد از چند هفته پاسخ بالینی آنها ظاهر می‌شود (شکل ۱-۱۳).

طبقه‌بندی و فارماکوکینتیک



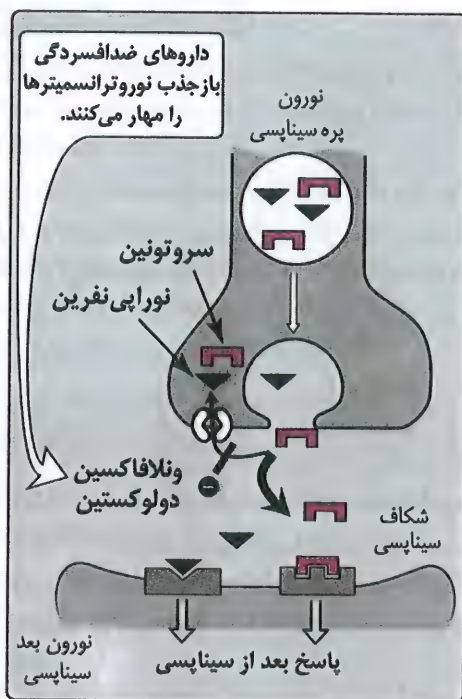
▣ **ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای (TCAs)**

● **انواع:** ایمی پرامین، آمی تریپتیلین و کلومی پرامین

● **فارماکوکینتیک**

۱- **متابولیسم:** این داروها کبدی است. این گروه از داروها را نمی‌توان به کمک دیالیز از بدن خارج کرد.

۲- **نیمه عمر:** این داروها ۸ تا ۳۶ ساعت است، لذا می‌توان آنها را یکبار در روز مصرف کرد.



شکل ۲-۱۳. مکانیسم عمل داروهای SNRI (مهارکننده بازجذب نوراپی نفرین - سروتونین)



مکانیسم اثر

تمام داروهای ضدافسردگی موجب تشدید فعالیت نوراپی نفرین، سروتونین و یا هر دو می شوند. تنها استثناء نفازودون و ترازودون هستند که آنتاگونیست رسپتور 5-HT_{2A} می باشند.

نکته مصرف طولانی مدت سه حلقه ای ها و مهارکننده های MAO موجب **Down regulation** رسپتورهای بتا می شود. SSRI ها چنین اثری ندارند (۱۰۰٪ امتحانی).

■ **ضدافسردگی های سه حلقه ای:** مهار بازجذب (ناقل ها) که در خاتمه دادن به اثرات نوراپی نفرین و سروتونین در سیناپس های مغزی نقش دارند.

■ **مهارکننده های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRI):** اثر حاد این داروها به صورت بسیار اختصاصی بر روی ناقل سروتونین است. این داروها رسپتورهای آدرنرژیک و کلینرژیک را بلوک نمی کنند.

■ **مهارکننده های بازجذب سروتونین - نوراپی نفرین (SNRI):** این داروها بازجذب سروتونین و نوراپی نفرین را مهار می کنند. ونلافاکسین کمتر از سایر داروهای این گروه به ناقل نوراپی نفرین متصل می شود (شکل ۲-۱۳).

■ **نکته ای بسیار مهم** برخلاف ضدافسردگی های سه حلقه ای، داروهای SNRI، رسپتورهای هیستامین H₁، موسکارینی و آلفا آدرنرژیک را بلوک نمی کنند.

■ **آنتاگونیست های رسپتور سروتونین (5-HT₂):** نفازودون و ترازودون، رسپتور 5-HT_{2A} (قرار گرفته شده در نئوکورتکس) را بلوک می کنند. بلوک این رسپتور موجب اثرات ضداضطرابی و ضدافسردگی می شود.



شکل ۱-۱۳. شروع اثرات درمانی داروهای ضدافسردگی اصلی (سه حلقه ای، SSRI و مهارکننده MAO) به چند هفته نیاز دارد.

مهارکننده های MAO

- **انواع:** فنلزین، ترانیل سیپرومین، ایزوکربوکسازید و سلزیلین
- **مکانیسم عمل:** داروهای مهارکننده MAO، هم MAO-A (که نوراپی نفرین، سروتونین و تیرامین را متابولیزه می کند) و هم MAO-B (که دوپامین را متابولیزه می کند) را مهار می کنند.

فارماکوکینتیک

۱- **ترانیل سیپرومین،** سریعترین آغاز اثر را دارد اما مدت اثر آن کوتاه تر (یک هفته) است. سایر داروهای MAO مدت اثری بین ۲ تا ۳ هفته دارند. علیرغم این اثر طولانی، مهارکننده های MAO به صورت روزانه تجویز می شوند.

۲- **سلزیلین** مهارکننده انتخابی MAO نوع B بوده که به تازگی جهت درمان افسردگی مورد تأیید قرار گرفته است.

■ **سایر داروها با اثرات ضدافسردگی:** کتامین که یک داروی تأیید شده برای بیهوشی تجزیه ای (انفکاک) است، اثرات ضدافسردگی سریعی دارد و زمانی که به صورت یک دوز وریدی تجویز شود، اثرات ضدافسردگی آن ممکن است تا یک هفته باقی بماند؛ ولیکن به علت عوارض دارویی، استفاده آن در افسردگی مازور ممنوع است.

■ **مثال** کدامیک از داروهای ضدافسردگی، متابولیت فعال طولانی اثر دارد؟

(پرانترنی - شهریور ۱۴۰۱)

(ب) سرتالین

(د) بوپروپیون

(الف) سیتالوپرام

(ج) فلوکستین

الف ب ج د

مثال کد امیک از داروهای ضد افسردگی زیر فاقد اثر آنتی موسکاربینی است؟

(پراترنی شهرپور ۹۵ - قطب ۷ کشوری [دانشگاه اصفهان])

- (الف) آمی تریپتیلین
(ب) داکسپین
(ج) ایمی پرامین
(د) سیتالوپرام

الف ب ج د

مثال کدام داروی ضد افسردگی زیر حداقل اثرات خواب آوری و آنتی کلینژریکی ایجاد نموده و در جذب مجدد سروتونین و نوراپی نفرین کمترین تأثیر را دارد؟

(پراترنی اسفند ۹۳ - قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])

- (الف) آمی تریپتیلین
(ب) سیتالوپرام
(ج) بوپروپیون
(د) ونلافاکسین

الف ب ج د

کاربردهای بالینی

افسردگی ماژور: کاربرد بالینی اصلی داروهای ضد افسردگی در افسردگی ماژور است.

● **داروهای جدید:** امروزه شایع ترین داروهای مورد استفاده در درمان افسردگی ماژور، داروهای جدید مانند SSRI ها، SNRI ها، آنتاگونیست های 5-HT و هتروسیکلیک ها هستند.

۱- هیچ کدام از داروهای ضد افسردگی جدید، مؤثرتر از ضد افسردگی های سه حلقه ای نیستند.

۲- SSRI ها، SNRI ها و داروهای هتروسیکلیک جدید ممکن است خطر خودکشی در کودکان و نوجوانان را افزایش دهند.

● **ضد افسردگی های سه حلقه ای:** از ضد افسردگی های سه حلقه ای می توان در مبتلایان به افسردگی که دارای اختلالات زیر هستند، استفاده نمود:

- ۱- گُندی سایکوموتور
۲- اختلال خواب
۳- کاهش اشتها
۴- کاهش وزن

● **مهارکننده های MAO:** بیشترین کاربرد این داروها در بیماران با اضطراب شدید با تظاهر فوبیا و هیپوکندریازیس است. سلژیلین که یک مهارکننده MAO-B بوده و در درمان پارکینسونیسم به کار می رود به صورت برچسب پوستی جهت درمان افسردگی، در دسترس است.

کاربردهای دیگر داروهای ضد افسردگی

● **کاربردهای دیگر SSRI ها (۱۰۰٪ امتحانی)**

- ۱- اختلال اضطراب ژنرالیزه، حمله پانیک، فوبی اجتماعی، PTSD
۲- Bulimia (پر خوری عصبی)
۳- Premenstrual dysphoric disorder
۴- اختلال وسواسی - جبری

● **کاربردهای دیگر داروهای سه حلقه ای**

- ۱- میگرن
۲- اختلالات دوقطبی
۳- حملات پانیک حاد
۴- اختلالات فوبیا
۵- شب ادراری، ADHD و درد مزمن

داروهای هتروسیکلیک دیگر

● **میرتازاپین:** آنتاگونیست رسپتور پره سیناپسی ۲α آدرنژیک بوده و موجب افزایش ترشح آمین ها می شود. میرتازاپین همچنین آنتاگونیست رسپتور 5-HT است.

● **بوپروپیون:** مکانیسم عمل آن نامعلوم بوده و هیچ اثری بر روی رسپتورهای سروتونین (5-HT)، نوراپی نفرین و رسپتورهای آمینی ندارد.

● **مهارکننده های منو آمین اکسیداز (MAO):** این داروها با تداخل در متابولیسم نوراپی نفرین و سروتونین در پایانه های عصبی، میزان نوراپی نفرین و سروتونین را در وزیکول های نورون ها افزایش می دهند.

اثرات فارماکولوژیک

● **مهار باز جذب آمین:** داروهای سه حلقه ای، ماپروتیلین، ونلافاکسین و مهارکننده های MAO میزان نوراپی نفرین در سیستم عصبی سمپاتیک را بالا برده و موجب افزایش فعالیت سمپاتیک (اتونوم) می شوند.

★ **نکته** مصرف طولانی مدت MAO ممکن است موجب کاهش فشارخون شود.

● **خواب آلودگی (Sedation):** یکی از اثرات شایع داروهای زیر است:

۱- ضد افسردگی های سه حلقه ای

۲- برخی از داروهای هتروسیکلیک به ویژه میرتازاپین

۳- آنتاگونیست های رسپتور 5-HT مثل نفازودون و ترازودون

★ **نکته** ترازودون اکثراً به عنوان یک داروی خواب آور تجویز می شود.

● **توجه** مهارکننده های MAO، SSRI ها و بوپروپیون نه تنها موجب خواب آلودگی (Sedation) نمی شوند، بلکه داروهای محرک CNS هستند.

اثرات آنتی موسکاربینی

۱- اثرات آنتی موسکاربینی (شبه آتروپینی) در تمام داروهای سه حلقه ای به ویژه آمی تریپتیلین و داکسپین قابل توجه است.

۲- نفازودون، آموکسپاین و ماپروتیلین نیز موجب عوارض شبه آتروپینی می شوند.

۳- اثرات شبه آتروپینی در سایر هتروسیکلیک ها، SSRI ها و بوپروپیون حداقل است.

● **اثرات قلبی عروقی:** اثرات قلبی - عروقی به ویژه در سه حلقه ای ها شایع بوده و به قرار زیر است:

۱- هیپوتانسیون به علت بلوک رسپتورهای آلفا آدرنژیک

۲- سرکوب هدایت قلبی و آریتمی

۳- مسمومیت با ونلافاکسین نیز کاردیوتوکسیک است.

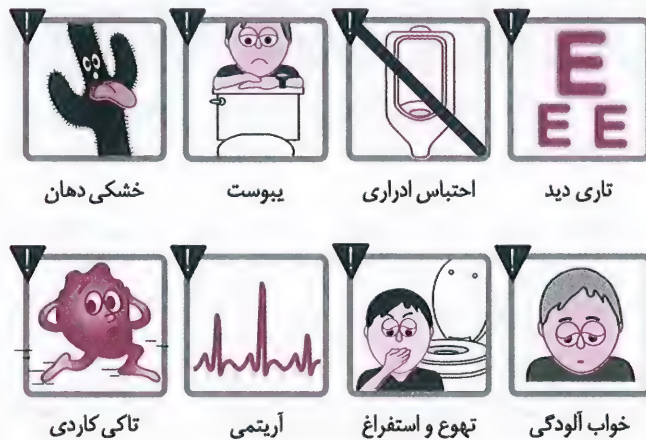
● **تشنج:** تجویز دوز بیش از حد سه حلقه ای ها، مهارکننده های MAO، SSRI ها و ماپروتیلین ممکن است موجب تشنج شود.

مثال کدامیک از آنتاگونیست های گیرنده های سروتونینی (5HT2) به عنوان خواب آور به کار می رود؟

(پراترنی شهرپور ۹۷ - قطب ۷ کشوری [دانشگاه اصفهان])

- (الف) بوپروپیون
(ب) ونلافاکسین
(ج) سیتالوپرام
(د) ترازودون

الف ب ج د



شکل ۳-۱۳. عوارض جانبی داروهای سه حلقه‌ای

۳- تظاهرات مسمومیت با سه حلقه‌ای‌ها، عبارتند از:

الف) آریتمی، دلیریم، تحریک پذیری نوروماسکولار، تشنج و کوما

ب) سرکوب تنفسی و کلاپس عروقی

ج) هیپرپیرکسی

د) اختلال در هدایت قلبی و آریتمی

۴- یکی از نشانه‌های مهم توکسیسیته قلبی ناشی از سه حلقه‌ای‌ها، QRS پهن است.

تداخلات دارویی

۱- مصرف همزمان داروهای سه حلقه‌ای با سایر سرکوب‌کننده‌های CNS مانند اتانول، باربیتوراتها، بنزودیازپین‌ها و آپیوئیدها موجب کاهش شدید عملکرد CNS می‌شود.

۲- داروهای سه حلقه‌ای موجب خنثی شدن اثر ضد فشارخونی گوانیتیدین می‌شوند.

۳- به صورت کمتر شایع، سه حلقه‌ای‌ها با اثر ضد فشارخون متیل‌نوراپی نفرین (متابولیت فعال متیل‌دوپا) و کلونیدین تداخل دارند.

مهارکننده‌های MAO

عوارض

۱- هیپرانتاسیون

۲- هیپرترمی

۳- تحریک CNS: تحریک CNS می‌تواند موجب آریتمی و تشنج شود.

• مصرف بیش از حد: مصرف بیش از حد مهارکننده‌های MAO موجب شوک، هیپرترمی و تشنج می‌شود.

• سندرم سروتونین: مهارکننده‌های MAO را نباید در همراهی با SSRI مصرف نمود، چرا که ممکن است موجب سندرم سروتونین شود.

• کریز فشارخون: در بیماران که از MAOI استفاده می‌کنند، در صورت مصرف غذاهای حاوی تیرامین ممکن است کریز فشارخون رخ دهد.

داروهای SNRI، آتاکونیسیت 5-HT₂ و هتروسیکلیک‌ها

۱- میرتازاپین و ترازودون موجب خواب‌آلودگی شدید می‌شوند. دو عارضه اصلی میرتازاپین، خواب‌آلودگی شدید و افزایش وزن است.

۲- آموکسپین، ماپروتیلین، ترازودون و میرتازاپین می‌توانند اثرات اتونوم ایجاد کنند.

• درد نوروپاتیک و فیبرومیالژی: SNRIها مثل دولوکستین و ونلافاکسین در فیبرومیالژی و مبتلایان به درد نوروپاتیک مؤثر هستند.

• نوروپاتی دیابتی: جهت درمان نوروپاتی دیابتیک، دولوکستین مورد تأیید قرار گرفته است.

• اختلال وسواسی-جبری: کلومی پرامین و SSRIها در اختلال وسواسی-جبری به کار برده می‌شوند. هم اکنون درمان انتخابی اختلال وسواسی-جبری داروهای SSRI هستند.

• ترک سیگار: در افرادی که سعی در ترک سیگار (نیکوتین) دارند، از بوپروپیون استفاده می‌شود.

مثال دولوکستین برای درمان کدامیک از موارد زیر تأیید شده است؟

(پراترنی - شهریور ۹۲)

الف) درد نوروپاتی دیابتی

ب) وسواس جبری (Obsessive-compulsive disorder)

ج) درمان وابستگی به الکل

د) ترک سیگار

الف) ب) ج) د)

• مثال بیمار دختری ۲۵ ساله و دانشجو است که در خوابگاه دانشجویی و در یک اتاق ۵ نفره زندگی می‌کند. وی اخیراً دچار وسواس شدید شده و از تنهایی نیز وحشت دارد. پس از گرفتن شرح حال کامل مشخص می‌شود که نامبرده از سندرم پیش از قاعدگی (PMS) نیز رنج می‌برد. کدامیک از داروهای زیر برای درمان نامبرده ارجح است؟

ب) کلومی پرامین

الف) بوپروپیون

د) آمی تریپتیلین

ج) سرتالین

الف) ب) ج) د)

عوارض

سه حلقه‌ای‌ها

عوارض

۱- خواب‌آلودگی شدید، بی‌حالی، خستگی و گاهی کانفیوژن

۲- اثرات سمپاتومیمتیک مانند تاکی کاردی، آریتمی، تعریق و بی‌خوابی

۳- اثرات شبه‌آتروپینی

۴- ترمور و پارستزی

۵- هیپوتانسیون ارتوستاتیک، اختلال در ECG و کاردیومیوپاتی

۶- افزایش وزن (شکل ۳-۱۳)

مسمومیت با ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای

۱- Overdose با داروهای سه حلقه‌ای بسیار خطرناک بوده و اگر بیمار مقادیر مصرفی برای ۲ هفته را یکجا بخورد، کشنده است. به همین دلیل مسمومیت با این داروها یک اورژانس پزشکی است.

۲- سه تظاهر اصلی مسمومیت با سه حلقه‌ای‌ها که با 3C نمایش داده می‌شود، عبارتند از:

الف) کوما

ب) تشنج

ج) کاردیوتوکسیسیته



شکل ۴-۱۳. عوارض جانبی داروهای SSRI

● **سندرم ترک SSRI:** ترک داروهای SSRI موجب تهوع، سرگیجه، اضطراب، ترمور و تپش قلب می شود.

● تداخلات دارویی

- ۱- بعضی از SSRI ها با مهار P450 کبدی موجب افزایش فعالیت ضدافسردگی های سه حلقه ای و وارفارین می شوند.
- ۲- سیتالوپرام نسبت به سایر SSRI ها، تداخلات دارویی کمتری دارد.
- ۳- فلوکستین با مهار CYP2D6 و به میزان کمتر CYP3A4 موجب افزایش سطح پلاسمایی دکسترومتورفان، پروپرانولول، تاموکسیفن و سه حلقه ای ها می شود (جدول ۱-۱۳).

□ **سندرم سروتونین:** مصرف توأم SSRI ها با داروهای افزایش دهنده اعمال سروتونینریک موجب ایجاد یک سندرم تهدیدکننده حیات به نام سندرم سروتونین می گردد.

● **داروها:** داروهایی که می توانند موجب سندرم سروتونین شوند، عبارتند از: مهارکننده های MAO، ضدافسردگی های سه حلقه ای، دکسترومتورفان، St. John's wort، مپریدین و Ecstasy

● **علائم بالینی:** علائم سندرم سروتونین شامل ریذیدیتی عضلانی، میوکلونوس، هیپرترمی، ناپایداری قلبی - عروقی و اثرات تحریکی CNS (مانند تشنج) است.

● **درمان:** داروهای ضد تشنج، شل کننده های عضلانی و بلوکرهای رسپتور سروتونین (5-HT) مانند سیپروهیتادین در درمان این سندرم به کار می روند.

■ **مثال** بیمار مرد ۴۰ ساله ای است که به علت افسردگی مازور تحت درمان با فلوکستین قرار دارد. تجویز داروی فوق می تواند موجب کدامیک از آثار زیر در فرد مذکور شود؟ (برائتونی اسفند ۹۴ - قطب ۸ کشوری [دانشگاه کرمان])

- (الف) اسهال و دل پیچه شدید (ب) تغییرات ECG
(ج) آرامش و خواب آلودگی شدید (د) کاهش میل جنسی

الف ب ج د

جدول ۱-۱۳. تداخلات دارویی شایع داروهای ضدافسردگی

داروهای ضدافسردگی	همراه با	عواقب
فلوکستین	لیتیوم، سه حلقه ای ها، وارفارین	افزایش میزان خونی داروی دژم
فلوکسامین	آلپرازولام، تئوفیلین، سه حلقه ای ها، وارفارین	افزایش میزان خونی داروی دژم
مهارکننده های MAO SSRI	سمپاتومیمتیک ها، کریز هیپرتانسیون، سندرم غذاهای حاوی تیرامین، سروتونین سایر داروها	
نفازودون	آلپرازولام، تریازولام	افزایش میزان خونی داروی دژم
پاروکستین	تئوفیلین، سه حلقه ای ها، وارفارین	افزایش میزان خونی داروی دژم
سرتالین	سه حلقه ای ها، وارفارین	افزایش میزان خونی داروی دژم
سه حلقه ای ها	اتانول، آرامبخش - خواب آورها	افزایش سرکوب CNS

۳- آموکسپاین با بلوک رسپتور دوپامینی موجب آکاتیزی، پارکینسونیسم و سندرم آمنوره - گالاکتوره می شود.

۴- بوپروپیون می تواند موجب اضطراب، آرتاسیون، Dizziness، خشکی دهان، سایکوز و حتی در دوزهای بالا سبب تشنج شود.

۵- ونلافاکسین می تواند سبب افزایش وابسته به دوز فشارخون شود و مانند داروهای SSRI، محرک CNS است. علائم شدید Withdrawal حتی با فراموش نمودن یک دوز ونلافاکسین ممکن است رخ دهد.

۶- از ویژگی های بارز مسمومیت با آموکسپاین و ماپروتیلین، تشنج و توکسیسیته قلبی است.

۷- ترازودون بسیار خواب آور بوده و می تواند موجب پریاپیسم شود (۱۰۰٪ امتحانی).

۸- نفازودون ممکن است ندرتاً موجب هیپاتوتوکسیسیته کشنده شود که نیازمند پیوند کبد باشد.

۹- دولوکستین ممکن است موجب اختلال عملکرد کبد شود.

۱۰- ونلافاکسین و نفازودون، مهارکننده های سیتوکروم P450 هستند.

۱۱- نفازودون با مهار CYP3A4، اثرات کاربامازپین، کلوزاپین، مهارکننده HMG-CoA ردوکتاز (استاتین ها) و سه حلقه ای ها را تشدید می کند.

□ داروهای SSRI

● عوارض

- ۱- فلوکستین و سایر داروهای SSRI می توانند موجب تهوع، سردرد، اضطراب، آرتاسیون، بی خوابی و اختلال عملکرد جنسی شوند (شکل ۴-۱۳).
- ۲- در ابتدای درمان با SSRI ها ممکن است بی قراری رخ دهد که با شروع دارو با دوز کم یا تجویز همزمان بنزودیازپین می توان آن را کاهش داد.
- ۳- در شروع درمان با SSRI ها عوارض اکستراپیرامیدال شامل آکاتیزی، دیس کینزی و واکنش دیس تونیک ممکن است رخ دهد.

● مصرف بیش از حد

- ۱- مصرف بیش از حد SSRI ها می تواند موجب تشنج شود.
- ۲- مصرف بیش از حد سیتالوپرام موجب طولانی شدن QT می شود.

الف) کوما

ب) تشنج

ج) مشکلات قلبی (پهن شدن QRS مهم ترین تظاهر تشخیصی در ECG است). برای درمان آریتمی این افراد از لیدوکائین استفاده می شود.

۱۱- همودیالیز در درمان مسمومیت با سه حلقه ای ها مؤثر نیست.

۱۲- ترازودون یک آنتاگونیست رسپتور 5-HT₂ بوده که به عنوان خواب آور از آن استفاده می شود (به ویژه در مبتلایان به بیماری های خلقی)

۱۳- میرتازاپین و ترازودون بسیار خواب آور هستند.

۱۴- در افراد سالمند مبتلا به افسردگی، داروهای SSRI بهترین انتخاب هستند.

۱۵- کاربردهای دیگر داروهای SSRI، عبارتند از:

• اختلال اضطراب ژنرالیزه، حمله پانیک، فوبی اجتماعی و PTSD

• بولیمیا (پر خوری عصبی)

• اختلال وسواسی - جبری

• Premenstrual dysphoric disorder

۱۶- جهت درمان نوروپاتی دیابتیک از دولوکستین استفاده می شود.

۱۷- دو عارضه اصلی میرتازاپین، خواب آلودگی شدید و افزایش وزن است.

۱۸- ونلافاکسین می تواند موجب افزایش وابسته به دوز فشارخون شود و مانند داروهای SSRI، محرک CNS است.

۱۹- ترازودون بسیار خواب آور بوده و می تواند موجب پریاپیسم شود.

۲۰- فلوکستین با مهار CYP2D6 و به میزان کمتر CYP3A4 موجب افزایش سطح پلاسمايي دکسترومتورفان، پروپرانولول، تاموکسیفن و سه حلقه ای ها می شود.

۲۱- مصرف توأم SSRI ها با داروهای افزایش دهنده سروتونینریک موجب سندرم سروتونین می شود. این داروهای عبارتند از: مهارکننده های MAO، ضد افسردگی های سه حلقه ای، دکسترومتورفان، St. John's wort، مپریدین و Ecstasy. علائم این سندرم عبارتند از: رژیديتي عضلانی، میوکلونوس، هیپرترمی، ناپایداری قلبی - عروقی، اثرات تحریکی CNS (تشنج)

یادداشت:؛

مثال مصرف کدامیک از داروهای زیر در بیماران مبتلا به اختلالات خلقی و تحت درمان با فلوکستین می تواند موجب Severe muscle rigidity در فرد مصرف کننده شود؟

ب) لیتیم

الف) دکسترومتورفان

د) لاموتریزین

ج) کلونازپام

الف) ب) ج) د)

مثال یک مرد ۳۴ ساله که تحت درمان با سیتالوپرام است به علت کاهش عملکرد جنسی قصد دارد داروی خود را قطع کند، همچنین او علاقه دارد که سیگار خود را قطع کند. برای این بیمار کدام دارو را تجویز می کنید؟ (پروتست کاترونک - ترور)

ب) بوپروپیون

الف) آمی تریپتیلین

د) ونلافاکسین

ج) فلوکستین

الف) ب) ج) د)

PLUS

Next Level

یادم باشد که

GUIDELINE & BOOK REVIEW

۱- مهارکننده های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRI)، محرک CNS هستند. این داروها ممکن است آژیتاسیون، اضطراب، عصبانیت و بی خوابی ایجاد کنند، لذا در شب نباید مصرف شوند.

۲- داروهای SSRI و ونلافاکسین (یک SNRI) می توانند موجب اختلال عملکرد جنسی (کاهش میل جنسی، اختلال در نعوظ و نرسیدن به ارگاسم) شوند.

۳- کلومی پرامین (یک داروی سه حلقه ای) نسبت به سایر داروهای این گروه در مهار جذب سروتونین انتخابی تر عمل می کند؛ به همین علت این دارو در درمان اختلالات وسواسی مؤثر است. با این حال امروزه مهارکننده های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRI) به عنوان داروی انتخابی اختلالات وسواسی به کار برده می شوند.

۴- مکانیسم عمل بوپروپیون، نامعلوم بوده ولی بوپروپیون ناقل های نوراپی نفرین یا سروتونین را مهار نمی کند.

۵- میزان نوراپی نفرین و سروتونین در مایع CSF مبتلایان به افسردگی، قبل از درمان بالا نمی باشد.

۶- متعاقب درمان طولانی مدت با ضد افسردگی های سه حلقه ای (مثل آمی تریپتیلین)، تعداد رسپتورهای آدرنریک کاهش می یابد (Down regulation).

۷- نفازودون، آنتاگونیست بسیار انتخابی رسپتور 5-HT₂ است.

۸- در بین داروهای ضد افسردگی، بوپروپیون کمترین اثر و عوارض جانبی را بر فعالیت جنسی دارد. بوپروپیون در ترک وابستگی به نیکوتین (سیگار) نیز به کار برده می شود.

۹- داروهای SSRI در ۶ ماه اول درمان موجب کاهش وزن می شوند.

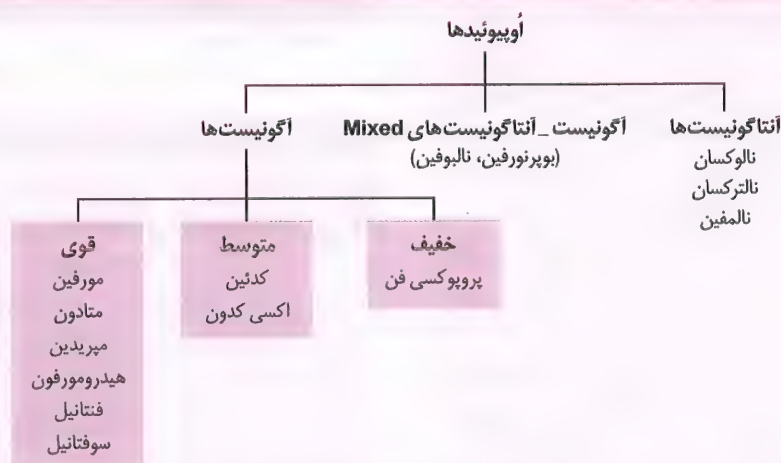
۱۰- مسمومیت با داروهای سه حلقه ای از اورژانس های پزشکی بوده و سه تظاهر زیر موجب مرگ در مسمومیت با این داروها می شود:

درصد سؤالات فصل ۱۴ در ۲۰ سال اخیر: ۳/۵۹٪

مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

- ۱- کاربردهای بالینی اُپیوئیدها، ۲- اندیکاسیون‌های تجویز نالوکسان و ناکترکسان، ۳- رُسپتورهای اُپیوئیدها، ۴- مسمومیت با اُپیوئیدها

Preview



■ نسبت اثرات آگونیستی به آنتاگونیستی

- **آگونیست:** داروهایی که تعدادی یا تمام رُسپتورهای اُپیوئیدی را فعال می‌کنند.
- **آگونیست نسبی (پارشیل):** داروهایی که رُسپتورهای اُپیوئیدی را در زیر حد ماکزیموم فعال می‌کنند.
- **آنتاگونیست:** داروهایی که تعدادی یا تمام رُسپتورهای اُپیوئیدی را بلوک می‌کنند.
- **آگونیست - آنتاگونیست:** داروهایی که برخی از رُسپتورهای اُپیوئیدی را فعال و برخی دیگر را بلوک می‌کنند.

فارماکوکینتیک

■ جذب و توزیع دارو

- ۱- بیشتر اُپیوئیدها به خوبی به صورت خوراکی جذب می‌شوند ولی در صورت مصرف خوراکی، مورفین، هیدرومورفون و اکسی مورفون، متابولیسم First-pass بالایی خواهند داشت.

طبقه‌بندی

اُپیوئیدها شامل اُپیات‌های طبیعی و آلکالوئیدهای نیمه سنتتیک مشتق از تریاک هستند.

■ **رُسپتورهای اُپیوئید:** ۳ رُسپتور اُپیوئیدها، عبارتند از:

۱- رُسپتور مو (μ)

۲- رُسپتور دلتا (δ)

۳- رُسپتور کاپا (κ)

■ **کاربردهای بالینی:** سه کاربرد اصلی اُپیوئیدها، عبارتند از:

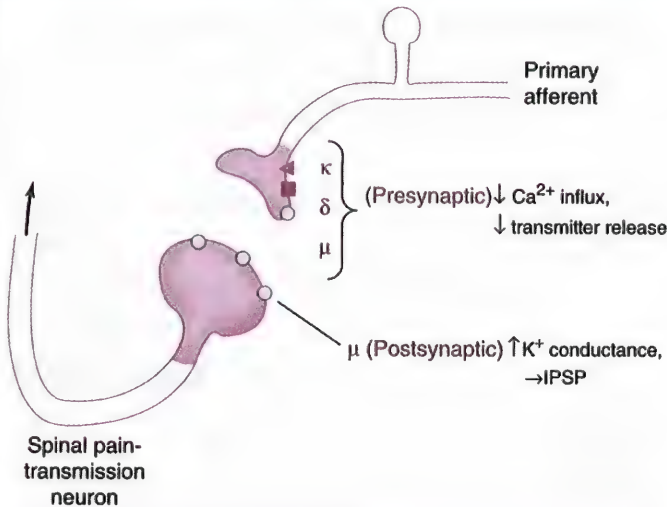
۱- ضد درد

۲- ضد سرفه

۳- ضد اسهال

■ **قدرت بی‌دردی:** اُپیوئیدها بر اساس توانایی کاهش درد به قوی، متوسط،

ضعیف تقسیم‌بندی می‌شوند. قدرت مورفین یک صدم فنتانیل و یک هزارم کارفentanیل است. به طوری که ۰/۱ mg فنتانیل قدرتی برابر با ۱۰ mg مورفین دارد.



شکل ۱-۱۲. محل اثر اُپیوئیدها در نخاع. آگونیست‌های μ ، κ و δ ، آزادسازی ناقل‌های تحریکی درد پره‌سیناپسی را با مهار ورود کلسیم کاهش می‌دهند. همچنین آگونیست‌های μ با افزایش جریان پتاسیم موجب مهار پُست سیناپسی درد می‌شوند.

نورون‌های مغز میانی و بصل‌النخاع (مسیرهای نزولی) قرار دارند که در کاهش درد مؤثر هستند.

۲- سایر رسپتورهای اُپیوئیدی بر روی نورون‌های گانگلیون بازال، هیپوتالاموس، دستگاه لیمبیک و کورتکس مغز قرار دارند.

انواع رسپتورها

- **رسپتور μ (M):** این رسپتور نقش اصلی را در سرکوب تنفس دارد. رسپتور μ به همراه رسپتور κ زمان انتقال مواد از دستگاه گوارش را کند می‌کند.
- **رسپتور κ (K):** این رسپتور در آرامبخشی مؤثر است.
- **رسپتور δ (D):** این رسپتور در ایجاد تولرانس نقش دارد.

● **یادآوری:** هر سه نوع رسپتور در مکانیسم‌های ضد درد (هم در سطح نخاع و هم در مناطق بالاتر) دخالت دارند.

● **توجه:** رسپتور ORL1 تعدیل‌گر محرک‌های احساس درد بوده و توسط پپتید آندوژن Nociceptin فعال می‌شوند.

● **پپتیدهای اُپیوئیدی:** پپتیدهای آندوژن که رسپتورها را فعال می‌کنند؛ عبارتند از:

- ۱- اندروفین به رسپتورهای μ تمایل دارد.
- ۲- انکفالین به رسپتورهای δ تمایل دارد.
- ۳- دینورفین به رسپتورهای κ تمایل دارد.

● **مکانیسم‌های رسپتوری:** مسکن‌های اُپیوئیدی موجب مهار فعالیت سیناپسی از دو طریق زیر می‌شوند:

- ۱- فعال‌سازی مستقیم رسپتورهای اُپیوئیدی
- ۲- رهاسازی پپتیدهای اُپیوئیدی آندوژن (که مهارکننده نورون‌ها هستند).

● **رسپتورهای اُپیوئیدی:** هر ۳ نوع رسپتور اُپیوئیدی به وسیله پروتئین‌های G به محرک‌های خود متصل شده و موجب فعال‌سازی فسفولیپاز C یا مهار آدنیل سیکلز می‌شوند (شکل ۱-۱۴).

۱- در ناحیه پُست سیناپسی، فعال شدن رسپتور μ ، موجب باز شدن کانال‌های پتاسیمی و در نتیجه هیپرپلاریزاسیون غشاء می‌شود.

۲- در اکثر موارد می‌توان اُپیوئیدها را به صورت تزریقی استفاده کرد و فرم پیوسته رهش برخی از داروها (مانند مورفین و اکسی‌کدون) نیز موجود است. فنتانیل به صورت پچ پوستی در دسترس است.

۳- داروهای اُپیوئیدی به صورت گسترده در بافت‌های بدن توزیع می‌شوند.

۴- اُپیوئیدها به علت عبور از جفت، موجب دپرسیون تنفسی نوزاد و اعتیاد فیزیکی نوزاد (در صورت استفاده طولانی مدت) می‌شوند.

■ **متابولیسم دارو:** اُپیوئیدها توسط آنزیم‌های کبدی به گلوکوروئید کنژوگه غیرفعال متابولیزه شده (بجز چند مورد استثناء) و سپس توسط کلیه دفع می‌شوند. مورفین -۶- گلوکوروئید، یک ضد درد قوی بوده که اثری معادل مورفین دارد ولی مورفین -۳- گلوکوروئید (متابولیت اولیه) نوروتوکسیک است.

۱- کدئین، اکسی‌کدون و هیدروکدون توسط سیتوکروم CYP2D6 متابولیزه می‌شوند. به علت پلی مورفیسم ژنتیکی در سیتوکروم CYP2D6، افراد به بی‌دردی این داروها پاسخ‌های متفاوتی می‌دهند. در مورد کدئین این مسئله مهم است چرا که این دارو توسط CYP2D6، دمتیله شده و به مورفین تبدیل می‌شود.

۲- مدت اثر ضد درد اُپیوئیدها متغیر بوده و از ۱ تا ۲ ساعت (فنتانیل، سوفنتانیل) تا ۸-۶ ساعت (بوپرنورفین) متغیر است.

۳- رمی فنتانیل و آلفنتانیل به سرعت متابولیزه شده و نیمه عمر بسیار کوتاهی (چند دقیقه تا ده‌ها دقیقه) دارد.

۴- نیمه عمر حذف اُپیوئیدها در بیماران با اختلالات کبدی بالا می‌رود.

۵- نوشیدن الکل موجب افزایش سطح پلاسمایی هیدرومورفون و اکسی‌مورفون می‌شود.

● **توجه:** مریدین به نورمپدین متابولیزه شده و غلظت بالای آن می‌تواند موجب تشنج شود.

● **نکته:** از بین اُپیوئیدهایی که به شکل خوراکی مصرف می‌شوند، متادون بیشترین فراهمی زیستی را دارد.

■ **مثال:** کدامیک از داروهای اُپیوئیدی زیر بالاترین فراهمی زیستی را از راه خوراکی دارد؟ (دستیاری - بهمن ۸۸)

- | | |
|----------------|-----------|
| الف) فنتانیل | ب) مورفین |
| ج) پروپوکسی‌فن | د) متادون |

الف) ب) ج) د)

■ **مثال:** احتمال تشنج در مصرف کدامیک از داروهای اُپیوئیدی زیر بیشترین است؟ (پراترنی اسفند ۹۴ - قطب ۶ کشوری [دانشگاه زنجان])

- | | |
|-------------|---------------------|
| الف) مورفین | ب) فنتانیل |
| ج) متادون | د) مپریدین (پتیدین) |

الف) ب) ج) د)

مکانیسم عمل

■ **رسپتورها:** اثرات داروی اُپیوئیدی معمولاً ناشی از تأثیر آنها بر رسپتورهای اختصاصی اُپیوئیدها در CNS و بافت‌های محیطی است.

۱- بعضی از رسپتورهای اُپیوئیدی روی نورون‌های آوران اولیه و نورون‌های منتقل‌کننده درد در نخاع (مسیرهای صعودی) و بعضی بر روی



شکل ۲-۱۴. مورفین موجب میوز می شود

▣ **اثرات گوارشی:** یبوست به علت کاهش پریستالیتسم (احتمالاً به واسطه اثرات آپیوئیدها بر سیستم عصبی انتریک) ایجاد شده و به همین علت این داروها به عنوان داروهای ضداسهال استفاده می شوند.

● **عضلات صاف:** آپیوئیدها به غیر از میریدین، عضلات صاف دستگاه صفراوی را منقبض می کنند و می توانند موجب اسپاسم یا گولیک صفراوی شوند. آپیوئیدها تون اسفنکترهای حالب و مثانه را بالا برده ولی تون رحم را کاهش می دهد (موجب زایمان طولانی می شوند).

▣ **میوز:** تمام آپیوئیدها بجز میریدین موجب میوز می شوند. میریدین خاصیت آنتی موسکارینی دارد (شکل ۲-۱۴).

▣ **توجه:** میوز را می توان به وسیله آنتاگونیست های آپیوئید (نالوکسان و آتروپین) برطرف کرد.

▣ دیگر اثرات

۱- **رژیدیتی تنه ای در پاسخ به آپیوئیدهای متعددی ایجاد شده و می تواند موجب مقاومت قابل ملاحظه به ویتیلایسیون مکانیکی شود.**

۲- **ضددردهای آپیوئیدی به ویژه مورفین می توانند با آزادسازی هیستامین، موجب فلاشینگ و خارش شوند.**

۳- **این داروها موجب آزادسازی ADH و پرولاکتین می شوند، اما ممکن است ترشح LH را مهار کنند.**

۴- **تشدید پاسخ به ضددردهای آپیوئیدی ممکن است در مبتلایان به نارسایی آدرنال یا هیپوتیروئیدی دیده شود.**

▣ **مثال:** کدامیک از مشتقات آپیوئیدی موجب میوز نمی شود؟

(پرانترنی - شهریور ۹۰)

- | | |
|--------------|-------------|
| (الف) مورفین | (ب) میریدین |
| (ج) متادون | (د) فنتانیل |

الف ب ج د

▣ **مثال:** کدام گزینه در مورد اثرات مورفین صحیح نیست؟

(پرانترنی اسفند ۹۳ - قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])

- | | |
|------------|-------------------|
| (الف) میوز | (ب) احتباس ادراری |
| (ج) تهوع | (د) اسهال |

الف ب ج د

۲- **در ناحیه پره سیناپسی، فعال شدن رسپتورهای δ ، κ و μ موجب بسته شدن کانال های وابسته به ولتاژ کلسیم و رهاسازی نوروترانسمیترها مثل استیل کولین، نوراپی نفرین، سروتونین، گلوتامات و ماده P را مهار می کنند.**

▣ **مثال:** کدامیک از اعمال مواد مخدر آنالژژیک از راه گیرنده های کاپا انجام می گیرد؟

- | | |
|--------------------|----------------------|
| (الف) وابستگی بدنی | (ب) انقباض عروق مغزی |
| (ج) آنالژزی نخاعی | (د) یوفوریا |

الف ب ج د

اثرات حاد

▣ **بی دردی یا آنالژزی:** آپیوئیدها، قوی ترین داروها جهت تسکین درد حاد هستند.

● **آگونیست های قوی یا کامل آپیوئیدی:** این گروه بیشترین قدرت تسکین درد را دارند و عبارتند از: مورفین، متادون، میریدین، فنتانیل و آنالوگ های آن، هیدرومورفون، لوورفانول و هروئین

▣ **توجه:** اثرات این داروها به صورت اولیه توسط رسپتورهای μ بوده ولیکن رسپتورهای δ و κ نیز مشارکت دارند.

★ **نکته:** داروهایی که عملکرد Mixed آگونیست - آنتاگونیست دارند، مثل بوپرنورفین می توانند اثرات ضد درد آگونیست های کامل آپیوئیدی را از بین ببرند، لذا نباید به صورت همزمان با این داروها تجویز شوند.

● **آگونیست های نسبی:** اثر ضد درد خفیف تا متوسطی داشته و عبارتند از: کدئین، هیدروکدون و آگسی کدون. این داروها در ترکیب با استامینوفن و NSAID در بازار موجود هستند.

★ **نکته:** پروپوکسی فن یک آگونیست بسیار ضعیف بوده که در ترکیب با استامینوفن وجود دارد.

▣ **خواب آلودگی و سرخوشی:** این اثرات ممکن است در دوزهای پائین تر از دوزهای لازم برای اثرات ضددردی حداکثری ایجاد شوند.

۱- خواب آلودگی این داروها با سایر داروهای سرکوب کننده CNS، افزایش یافته ولی آمیزی ایجاد نمی شود.

۲- برخی از بیماران اثرات سرخوشی را تجربه می کنند.

۳- در دوزهای بالاتر، داروهای آپیوئیدی ممکن است موجب تیرگی

شعور (Mental clouding) شده و به Stupor یا کوما منجر شوند.

▣ **سرکوب تنفسی:** آپیوئیدها با اثر بر روی مدولا (بصل النخاع)، مرکز تنفسی را مهار می کنند و موجب کاهش پاسخدهی به CO_2 می شوند. سرکوب تنفسی ممکن است با آگونیست های اختصاصی κ (کاپا)، کمتر ایجاد شود. افزایش CO_2 موجب اتساع عروق مغزی، افزایش جریان خون مغز و افزایش فشار داخل جمجمه می گردد.

★ **نکته ای بسیار مهم:** در بیماران با ترومای سر تجویز مسکن های آپیوئیدی کنترااندیکاسیون نسبی دارد (۱۰۰٪ امتحانی).

▣ **اثرات ضد سرفه:** مهار رفلکس سرفه با مکانیسم نامعلومی ایجاد شده و این اثر در دوزهای پائین تر از دوز لازم برای آنالژزی ایجاد می شود.

▣ **تهوع و استفراغ:** تهوع و استفراغ به واسطه فعال سازی CTZ توسط آپیوئیدها ایجاد شده و با راه رفتن تشدید می شود.

اثرات مزمن



■ **تولرانس:** بر علیه اغلب اثرات اُپیوئیدها به غیر از بی‌هوشی و میوز، تحمل یا تولرانس ایجاد می‌شود. اگرچه تحمل متقاطع بین اُپیوئیدهای مختلف وجود دارد ولی این تحمل کامل نیست، لذا می‌توان از داروهای اُپیوئیدی به صورت چرخشی استفاده نمود (به‌ویژه در مبتلایان به سرطان).
 ■ **اعتیاد:** سندرم محرومیت از اُپیوئیدها با آبریزش از بینی، اشک ریزش، لرز، درد عضلانی، خمیازه کشیدن، مورمور شدن، اضطراب، اسهال و رفتار خصمانه تظاهر می‌یابد.

■ **هیپرآلژزی:** اگر برخی از اُپیوئیدها (شامل مورفین، فنتانیل و رمی فنتانیل) به مدت طولانی مصرف‌شونده می‌توانند موجب تشدید درد شوند. هیپرآلژزی ممکن است به علت رها سازی دینورفین در نخاع و فعال شدن رسپتورهای برادی‌کینین و NMDA ایجاد شود.

کاربردهای بالینی



■ **آنالژزی:** درمان دردهای متوسط تا شدید (مثل شکستگی و دردهای ناشی از سرطان) مهمترین کاربرد این داروها است.

● **درمان حاد درد:** از آگونیست‌های قوی به صورت تزریقی استفاده می‌شود.

● **آنالژزی طولانی:** آنالژزی طولانی با کاهش اثرات جانبی را می‌توان با تجویز اپی‌دورال برخی آگونیست‌های قوی از جمله فنتانیل و مورفین ایجاد کرد.

★ **نکته:** فنتانیل از راه ترانس درمال جهت آنالژزی به کار می‌رود و مدت اثر آن ۷۲ ساعت است.

● **درمان دردهای خفیف و مزمن:** آگونیست‌های متوسط به صورت خوراکی یا در ترکیب با استامینوفن یا NSAID ها در درمان دردهای خفیف و مزمن مؤثر هستند.

■ **سرکوب سرفه:** کدئین و دکسترومتورفان اثرات ضدسرفه دارند. دوزهای بالای دکسترومتورفان ممکن است موجب کانفیوژن، توهم، تحریک، افزایش یا کاهش سایز مردمک، نیستایوس، تشنج، کوما و سرکوب تنفسی شود.

■ **درمان اسهال:** لوپرامید و دیفنوکسیلات خوراکی جهت درمان اسهال به کار برده می‌شوند.

■ **ادم حاد ریوی:** مورفین تزریقی در ادم حاد ریوی به کار برده می‌شود (۱۰۰٪ امتحانی).

■ **بی‌هوشی:** اُپیوئیدهای وریدی (مثل مورفین و فنتانیل) با دوز بالا اغلب جهت بی‌هوشی جراحی‌های قلب به کار برده می‌شوند.

■ **درمان اعتیاد:** مهم‌ترین اُپیوئیدی که جهت ترک این داروها از آن استفاده می‌شود، متادون است. بوپرنورفین طول مدت عمل بیشتر داشته و گاهی از آن در دوره‌های محرومیت از اُپیوئیدها استفاده می‌شود. علائم ناشی از سندرم ترک آگونیست‌های اُپیوئیدی، عبارتند از:

۱- میدریاز

۲- آبریزش از بینی (رینوره)

۳- اشک ریزش و خمیازه

۴- سیخ شدن موها و پرش عضلانی (Muscle Jerks)

★ **نکته:** نالbufon کارایی ضددردی معادل مورفین دارد و آنتاگونیست رسپتورهای مو است.

■ **مثال:** تجویز وریدی مورفین در کدامیک از موارد زیر مفید است؟
 (پراترینی شهریور ۹۸ - قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])

الف) در ادم حاد ریه ناشی از نارسایی بطن چپ

ب) جهت تسریع در زایمان

ج) در ضربه مغزی

د) در جراحی مجاری صفراوی

الف) ب) ج) د)

■ **مثال:** یک مرد جوان با حالت مضطرب و آژیت به اورژانس آورده شده است. او می‌گوید از مواد مخدر استفاده می‌کند و حدود ۱۲ ساعت پیش یک تزریق وریدی به خود داشته است. هم‌اکنون از لرز، درد عضلانی و استفراغ شدید شکایت دارد. در معاینه، هیپروتیلیاسیون، هیپرترمی و افزایش سایز مردمک (میدریاز) دارد. تشخیص چیست و چه دارویی تجویز می‌کنید؟
 (پروست کاتزونگ - ترور)

الف) سندرم ترک - متادون

ب) سندرم Overdose - نالوکسان

ج) هپاتیت B - بستی

د) سندرم ترک - نالوکسان

الف) ب) ج) د)

عوارض و سمیت دارویی



■ **عوارض جانبی:** اکثر عوارض جانبی ضددردهای اُپیوئیدی مانند تهوع، بی‌هوشی و دپرسیون تنفسی قابل پیش‌بینی هستند.

■ **مسمومیت با اُپیوئیدها**

● **علائم بالینی:** تریاد کاراکتریستیک مسمومیت با اُپیوئیدها (ترياک) عبارتند از:

۱- میوز

۲- کوما

۳- دپرسیون تنفسی

★ **توجه!** علت اکثر موارد مرگ، دپرسیون تنفسی است.

● **تشخیص:** تشخیص Overdose هنگامی تأیید می‌شود که با تجویز وریدی یا استنشاقی نالوکسان علائم به سرعت رفع شود.

● **درمان:** آنتی‌دوت اُپیوئیدها، نالوکسان است. درمان مسمومیت با اُپیوئیدها، عبارت است از:

۱- نالوکسان

۲- حمایت تنفسی

■ **تداخلات دارویی**

● **سرکوب CNS:** مهمترین تداخل دارویی ضد دردهای اُپیوئیدی، سرکوب CNS بوده که در صورت همزمان با داروهای زیر رخ می‌دهد: اتانول، داروهای آرام‌بخش - خواب‌آور، داروهای بی‌هوشی، داروهای ضدسایکوز، ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای و آنتی‌هیستامین‌ها

● **کومای هیپرپیرکسیک:** مصرف همزمان اُپیوئیدها (مثل مپیدین) با مهارکننده‌های MAO، ریسک کومای هیپرپیرکسیک را بالا می‌برد.

● **سندرم سروتونین:** مپیدین اگر همزمان با SSRI ها مصرف شود می‌تواند موجب سندرم سروتونین شود.

۲- مصرف همزمان ترامادول با داروهای SSRI، ریسک سندرم سروتونین را بالا می برد.

توجه! ترامادول اثر قابل توجهی بر روی عملکرد قلبی و تنفسی ندارد.
تاپنتادول (Tapental): یک داروی آنالژژیک جدید و مهارکننده قوی بازجذب نوراپی نفرین بوده و تمایل متوسط به رسپتور μ دارد. تاپنتادول ممکن است موجب سندرم سروتونین شود و در مبتلایان به تشنج باید با احتیاط مصرف گردد.

مثال کدامیک از داروهای زیر علاوه بر اثر آگونیستی بر گیرنده μ ، غلظت سروتونین را در سیناپس ها افزایش می دهد؟
 (پراترینی - اسفند ۹۹)
 الف) متادون ب) کدئین
 ج) بوپرنورفین د) ترامادول

الف ب ج د

آنتاگونیست های اُپیوئیدها

آنتاگونیست های خالص اُپیوئیدی
 ● انواع: نالوکسان، نالمیفن و نالترکسان آنتاگونیست های خالص رسپتورهای اُپیوئیدی هستند.

● مکانیسم عمل: این داروها به رسپتورهای μ تمایل دارند.
 ● **فارماکوکینتیک:** نالوکسان و نالمیفن از راه وریدی تجویز می شود. اخیراً یک نوع استنشاقی نالوکسان هم جهت درمان مسمومیت با اُپیوئیدها به بازار آمده است.

۱- نالوکسان: به علت نیمه عمر کوتاه نالوکسان (۱ تا ۲ ساعت)، برای درمان مسمومیت با اُپیوئیدها ممکن است نیاز به چند دوز نالوکسان وجود داشته باشد (۱۰۰٪ امتحانی).

۲- نالترکسان: نیمه عمر حذفی نالترکسان طولانی بوده و متعاقب مصرف خوراکی، اثر آگونیست های قوی (مانند هروئین) را تا ۴۸ ساعت مهار می کند.

۳- نالمیفن: یک آنتاگونیست اُپیوئیدی بوده که مدت اثر آن ۸ تا ۱۲ ساعت است.

● کاربرد بالینی

۱- مهم ترین اندیکاسیون بالینی آنتاگونیست های اُپیوئیدی، درمان مسمومیت حاد با اُپیوئیدها است.

۲- نالترکسان تمایل به اتانول را کاهش داده و در ترک اعتیاد به الکل به کار برده می شود.

۳- نالوکسگول برای درمان یبوست ناشی از اُپیوئیدها به کار می رود.

آنتاگونیست های جدید اُپیوئیدی

● انواع: متیل نالترکسان و آلمیووپان

● مکانیسم عمل: دو آنتاگونیست جدید اپیوئیدی به نام های متیل نالترکسان و آلمیووپان از سد خونی - مغزی عبور نمی کنند. این آنتاگونیست های جدید اثرات مضر اُپیوئیدهای قوی بر روی رسپتورهای μ (مثل دستگاه گوارش) را خنثی نموده در صورتی که بر روی اثر کاهش دهنده درد آن تأثیری نداشته و موجب سندرم ترک هم نمی شوند.

مثال مهم ترین عارضه جانبی تجویز دوزهای بالای ضد درد های اُپیوئیدی (Full agonists) کدام است؟
 (پراترینی - شهریور ۱۴۰۰)

الف) سرکوب شدید تنفسی ب) شل شدن عضلات اسکلتی
 ج) افزایش فشارخون د) اسهال

الف ب ج د

داروهای آگونیست - آنتاگونیست

● انواع: داروهای این گروه عبارتند از: بوپرنورفین، بوتورفانول، نالبوفین و پنتازوسین
 ● نکته در بین این داروها پنتازوسین از همه ضعیف تر است.

● رسپتورها

● بوتورفانول، پنتازوسین و نالبوفین: این داروها آگونیست رسپتور κ بوده و آنتاگونیست ضعیف رسپتور μ هستند.

توجه! بوتورفانول ممکن است آگونیست نسبی یا آنتاگونیست رسپتور μ باشد.

● بوپرنورفین: بوپرنورفین، آگونیست نسبی رسپتور μ و آنتاگونیست ضعیف رسپتور κ و δ است.

● اثرات و عوارض

● فعالیت ضد درد: اثرات ضد درد این داروها کمتر از آگونیست های کامل (مانند مورفین) است.

● خواب آلودگی: داروهای آگونیست - آنتاگونیست Mixed با دوز ضد درد، موجب خواب آلودگی می شوند.

● سرکوب تنفسی: سرکوب تنفسی با شدت کمتری ایجاد شده ولیکن برگشت پذیری با نالوکسان، قابل پیش بینی نیست.

۱- دپرسیون تنفسی ناشی از نالبوفین به راحتی با نالوکسان قابل بازگشت نیست.

۲- مدت اثر بوپرنورفین طولانی بوده و به شدت به رسپتور μ متصل می شود، لذا به نالوکسان مقاوم است، چرا که نالوکسان نیمه عمر کوتاهی دارد.

● **تولرانس:** در استفاده طولانی مدت، تولرانس ایجاد می شود ولیکن نسبت به آگونیست های کامل، تولرانس کمتری ایجاد کرده و تولرانس متقاطع بسیار اندک است.

● سایر عوارض: سایر عوارض این داروها عبارتند از: سرگیجه، تهوع، تعریق، توم، اضطراب و کابوس شبانه

● ترامادول

● مکانیسم عمل: ترامادول آگونیست ضعیف رسپتور μ بوده که اثر ضد درد آن ناشی از مهار بازجذب سروتونین است، ترامادول همچنین مهارکننده ضعیف بازجذب نوراپی نفرین است (۱۰۰٪ امتحانی).

● کاربردها

۱- تسکین دردهای متوسط

۲- به عنوان درمان کمکی با اُپیوئیدها در سندرم درد مزمن

توجه! اثرات ترامادول به صورت ناکامل توسط نالوکسان خنثی می شود.

● کنتراندیکاسیون ها و تداخلات دارویی

۱- در بیمارانی که سابقه تشنج دارند، تجویز ترامادول کنتراندیکاسیون نسبی دارد.

۸- یکی از مهم‌ترین کاربردهای مورفین تزریقی، درمان ادم حاد ریه است (۱۰۰٪ امتحانی).

۹- تریاد کلاسیک مسمومیت با اُپیوئیدها، عبارتند از:

الف) دپرسیون تنفسی

ب) میوز

ج) کوما

۱۰- آنتی‌دوت اُپیوئیدها، نالوکسان است.

۱۱- مصرف همزمان مپریدین با مهارکننده‌های MAO مثل فنلزین و ایزوکربوکسازید موجب افزایش کشنده درجه حرارت بدن می‌شود که می‌تواند سبب تشنج و کوما گردد. حتی مصرف MAO بعد از یک هفته از تجویز مپریدین ممکن است موجب این واکنش شود.

۱۲- مصرف همزمان مپریدین با SSRI می‌تواند موجب سندرم سروتونین شود.

۱۳- علائم ناشی از سندرم ترک آگونیست‌های اُپیوئیدی (Withdrawal) عبارتند از:

الف) میدریاز (یک علامت مهم)

ب) آبریزش بینی (رینوره)

ج) اشک‌ریزش و خمیازه

د) سیخ شدن موها و پرش عضلانی (Muscle jerks)

۱۴- بهترین دارو جهت رفع علائم ترک آگونیست‌های اُپیوئیدی، متادون است.

۱۵- نکات مهم در مورد ترامادول، عبارتند از:

• آگونیست ضعیف رسپتور μ است.

• مهارکننده باز جذب سروتونین و نوراپی نفرین است.

• در بیمارانی که سابقه تشنج دارند، تجویز ترامادول کنترااندیکاسیون نسبی دارد.

• اثر ترامادول به صورت ناکامل توسط نالوکسان خنثی می‌شود.

۱۶- نیمه عمر نالترکسان نسبت به نالوکسان، بسیار بیشتر است.

۱۷- دکسترومتورفان به عنوان یک داروی ضدسرفه استفاده می‌شود.

مثال بیماری در حالت اغماء با میوز شدید و دپرسیون تنفسی به بخش

اورژانس آورده شده است، کدامیک از داروهای زیر باید تجویز گردد؟

(دستیاری - اسفند ۸۴)

ب) گلوکاگون

الف) نالوکسان

د) آدرنالین

ج) آتروپین

الف ب ج د

PLUS

Next Level

یادم باشد که

GUIDELINE & BOOK REVIEW

۱- کدئین، اکسی‌کدون و هیدروکدون توسط سیتوکروم CYP2D6 متابولیزه می‌شوند. به علت پلی مورفیسم ژنتیکی در سیتوکروم CYP2D6، افراد به بی‌دردی این داروها پاسخ‌های متفاوتی می‌دهند.

۲- دوزهای بالا مپریدین ممکن است موجب تشنج شود.

۳- از بین اُپیوئیدهایی که به شکل خوراکی مصرف می‌شوند، متادون بیشترین فراهمی زیستی را دارد.

۴- جهت تسکین درد ناشی از کارسینوم‌های متاستاتیک از هیدرومورفون، اکسی‌مورفون و لوورفانول استفاده می‌شود (ترکیباتی با قدرت مشابه مورفین).

۵- در بیماران با ترومای سر، تجویز مسکن‌های اُپیوئیدی کنترااندیکاسیون نسبی دارد.

۶- تمام اُپیوئیدها بجز مپریدین موجب میوز می‌شوند.

۷- متعاقب مصرف طولانی مدت اُپیوئیدها، تولرانس (تحمل) نسبت به اثرات ضد درد، خواب‌آوری (Sedative) و سرخوشی (Euphoric) ایجاد می‌شود ولی تولرانس به بیبوست و میوز بوجود نمی‌آید.



کانال

دکتر کامران احمدی

در تلگرام

آدرس کانال دکتر کامران احمدی در تلگرام

<https://telegram.me/drkahmadi>

در کانال تلگرام نیز همانند اینستاگرام هر روزه مطالب جدید آموزشی قرار داده می‌شود.



Kamran Ahmadi

5,627

posts

37.8k

followers

1,808

following

Follow

دکتر کامران احمدی

در

Instagram



KAMRAN_AOM

❖ درصد سؤالات فصل ۱۵ در ۲۰ سال اخیر: ۳/۹٪

❖ مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

۱- جدول مقایسه هپارین با وارفارین، ۲- مهارکننده‌های مستقیم ترومبین، ۳- داروهای ضدپلاکت، ۴- داروهای ترومبولیتیک

Preview

داروهای مورد استفاده
در اختلالات انعقادی



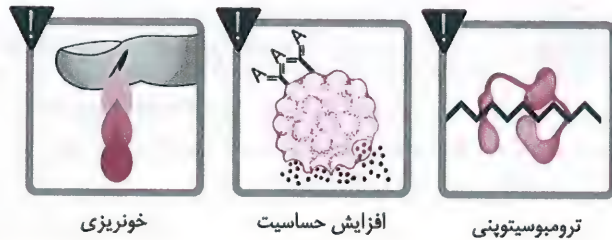
هپارین

هپارین یک پلیمر پلی ساکاریدی با وزن مولکولی بالا و شدیداً اسیدی بوده و می‌توان آن را با مولکول‌های بازی مانند پروتامین خنثی کرد. **نکته** هپارین فقط به صورت وریدی یا زیرجلدی به کار می‌رود و به علت ریسک ایجاد هماتوم، از تجویز عضلانی آن باید خودداری کرد. ● هپارین با وزن مولکولی پائین (LMWH): هپارین با وزن مولکولی پائین (LMWH) مانند انوکساپارین دارای فراهمی زیستی بیشتر و مدت اثر طولانی‌تر بوده، لذا دفعات تزریق روزانه آن کمتر است.

داروهای ضدانعقاد

داروهای ضدانعقاد تولید لخته‌های فیبرینی را مهار کرده و در ۳ نوع زیر در دسترس است:

- ۱- هپارین: تزریقی
- ۲- داروهای مهارکننده مستقیم ترومبین و فاکتور X: تزریقی و خوراکی
- ۳- کومارین‌ها (وارفارین): خوراکی



شکل ۱۵-۱. عوارض جانبی هپارین

۲- هپارین شکسته نشده می تواند موجب ترومبوسیتوپنی متوسط گذرا شود. در برخی از بیماران هپارین شکسته نشده موجب ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین (HIT) می شود. ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین به علت تولید آنتی بادی بر علیه کمپلکس هپارین و فاکتور ۴ پلاکتی است. در ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین، علی رغم ترومبوسیتوپنی شدید بیمار دچار ترومبوز می شود. هپارین با وزن مولکولی پائین و فونداپارینوکس کمتر موجب ترومبوسیتوپنی های ایمنی می گردند.

۳- مصرف طولانی مدت هپارین شکسته نشده می تواند موجب استئوپروز شود.

□ **مانیتورینگ:** فعالیت هپارین با PTT سنجیده می شود ولی PTT برای ارزیابی عملکرد LMWH قابل اعتماد نیست. این مشکل به ویژه در نارسایی کلیه که کلیانس آنها کاهش یافته مهم است.

□ **آنتی دوت:** آنتی دوت هپارین، پروتامین سولفات است.

★ **نکته ای بسیار مهم** پروتامین تنها می تواند قسمتی از اثرات هپارین های با وزن مولکولی پائین را خنثی کند و اثری بر روی فونداپارینوکس ندارد.

■ **مثال** خانم ۳۷ ساله ای در هفته ۱۵ حاملگی دچار آمبولی ریوی ناشی از ترومبوز شده است. برای درمان این بیماری کدام داروی زیر تجویز می شود؟ (پراترنی میان دوره - آبان ۹۶)

- (الف) فونداپارینوکس (ب) وارفارین
(ج) هپارین (د) Tenecteplase

الف ب ج د

■ **مثال** آنتی دوت هپارین کدامیک از موارد زیر است؟ (پراترنی شهریور ۹۸ - قطب ۵ کشوری [دانشگاه شیراز])

- (الف) آسپرین (ب) پروتامین سولفات
(ج) دی پیریدامول (د) ویتامین K

الف ب ج د

■ **مثال** برای سنجش عملکرد کدامیک از داروهای ضدانعقاد زیر از تست aPTT استفاده می شود؟ (دستیاری - تیر ۱۴۰۰)

- (الف) فونداپارینوکس (ب) هپارین
(ج) ریواروکسابان (د) وارفارین

الف ب ج د

جدول ۱۵-۱. ویژگی های هپارین و وارفارین

ویژگی	هپارین	وارفارین
ساختمان	پلی مر پلی ساکارییدی بزرگ، اسیدی	مولکول کوچک محلول در چربی
راه تجویز	تزریقی	خوراکی
محل اثر	خون	کبد
شروع اثر	سریع (چند دقیقه)	آهسته (چند روز)، توسط نیمه عمر فاکتورهای نرمال از پیش موجود محدود می شود.
مکانیسم اثر	آنتی ترومبین III را فعال نموده که موجب اختلال در تولید فاکتورهای انعقادی مثل ترومبین و فاکتورهای II, VII, IX, X و فاکتور Xa را غیرفعال می کند.	موجب اختلال در تولید فاکتورهای انعقادی مثل ترومبین و فاکتورهای II, VII, IX, X می شود.
آنتی دوت	پروتامین برای هپارین شکسته ویتامین K، پلازما، کنسانتره نشده، ولی برای LMWH اثر آن کمپلکس پروترومبین کامل نیست.	
اندیکاسیون	حاد، طی چند روز	مزمن، طی چند هفته تا چند ماه
مصرف در حاملگی	بله	خیر
مانیتورینگ	aPTT برای هپارین شکسته نشده ولیکن جهت LMWH به کار نمی رود.	PT (زمان پروترومبین)

□ مکانیسم اثر

● **هپارین شکسته نشده (UFH):** هپارین شکسته نشده، مهارکننده غیرمستقیم ترومبین بوده و به آنتی ترومبین III متصل می شود. کمپلکس هپارین - آنتی ترومبین III با ترومبین و سایر فاکتورها ترکیب شده و آنها را غیرفعال می کند.

● **هپارین با وزن مولکولی پائین (انوکسپارین، دالتاپارین، تینزپارین):** هپارین های با وزن مولکولی پائین نیز مانند هپارین شکسته نشده به آنتی ترومبین III متصل می شوند و کمپلکس ایجاد شده فاکتور Xa را تخریب می کند و اثر کمتری روی ترومبین دارد.

● **فونداپارینوکس:** یک داروی مصنوعی کوچک بوده که حاوی پنتاساکارید اصلی هپارین کامل و LMWH است. فونداپارینوکس به آنتی ترومبین III متصل می گردد. این دارو روزی یک بار از راه زیرجلدی مصرف می شود.

□ **کاربرد بالینی:** هپارین هنگامی استفاده می شود که اثر ضدانعقادی فوری (هنگام شروع درمان ضدانعقادی) لازم باشد. اندیکاسیون های تجویز هپارین، عبارتند از:

۱- درمان DVT

۲- درمان آمبولی ریه

۳- انفارکتوس حاد میوکارد

۴- هپارین به همراه داروهای ترومبولیتیک برای رواسکولایزاسیون و به همراه مهارکننده های گلیکوپروتئین IIb/IIIa در جریان آنژیوپلاستی و استنت گذاری کرونر تجویز می شود.

● **مصرف در حاملگی:** به دلیل آنکه هپارین از جفت عبور نمی کند، داروی ضدانعقاد انتخابی در حاملگی است.

□ عوارض

۱- شایع ترین عارضه هپارین، خونریزی بوده و ریسک سسکته مغزی همورازیک وجود دارد.

مثال فردی ۷ روز پس از دریافت روزانه هپارین دچار ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین (HIT) شده است. در این بیمار به جای هپارین کدام دارو را به شکل خوراکی می‌توان تجویز کرد؟

(پراگترینی اسفند ۹۴ - قطب ۳ کشوری [دانشگاه کرمانشاه و همدان])

(الف) فونداپارینوکس (ب) آرگاتروبان

(ج) وارفارین (د) دابیگاتران

الف ب ج د



مهارکننده‌های مستقیم خوراکی فاکتور Xa

انواع: ریواروکسابان، آپیکسابان و ادوکسابان

فارماکوکینتیک: داروهای این گروه شروع اثر سریع و نیمه عمری کمتر از وارفارین دارند. این داروها به شکل خوراکی مصرف می‌شوند.

مکانیسم عمل: مهار مستقیم فاکتور Xa

کاربردهای بالینی

۱- کاربردهای ریواروکسابان، عبارتند از:

(الف) پیشگیری و درمان DVT بعد از جراحی هیپ یا زانو

(ب) پیشگیری از انفارکتوس‌های مغزی در مبتلایان به فیبریلاسیون

دهلیزی بدون بیماری دریچه‌ای

۲- آپیکسابان برای پیشگیری از انفارکتوس‌های مغزی آمبولیک در

بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی غیردریچه‌ای تأیید شده است.

مانیتورینگ: مهارکننده‌های مستقیم فاکتور Xa نیازی به مانیتورینگ

ندارند.

عوارض: مهم‌ترین، عارضه خونریزی است.



وارفارین و سایر کومارین‌ها

وارفارین و سایر کومارین‌ها، مولکول‌های کوچک محلول در چربی هستند

که پس از مصرف خوراکی به راحتی جذب می‌شوند. بیش از ۹۹٪ وارفارین به

پروتئین‌های پلاسما متصل است.

فارماکوکینتیک: این داروها متابولیسم کبدی (توسط آنزیم سیتوکروم

P450) دارند.

مکانیسم اثر: کومارین‌ها تولید فاکتورهای انعقادی وابسته به

ویتامین K (II, VII, IX, X) را مهار می‌کنند.

آنتی‌دوت: اثرات وارفارین را می‌توان با تجویز ویتامین K خنثی نمود.

تأثیر ویتامین K در برگرداندن آثار ضداانعقادی کومارین‌ها، آهسته است

(۶ تا ۲۴ ساعت)، برای خنثی کردن سریع اثرات وارفارین می‌توان از FFP

استفاده کرد.

مانیتورینگ: عملکرد وارفارین را با تست PT می‌سنجند.

کاربرد بالینی: در مواردی که درمان ضداانعقادی طولانی‌مدت لازم

است، از وارفارین استفاده می‌شود.

عوارض

● **خونریزی:** مهم‌ترین عارضه وارفارین، خونریزی است.

● **نکروز عروق پوستی:** نکروز عروق پوستی در ابتدای درمان با

وارفارین و به علت کاهش پروتئین C که نیمه عمر کوتاهی دارد، رخ می‌دهد.



مهارکننده‌های مستقیم ترومبین

انواع و فارماکوکینتیک: مهارکننده‌های مستقیم ترومبین از

پروتئین‌های موجود در بدن زالو (Hirudo medicinalis) به دست می‌آیند.

● **لیپرودین:** لیپرودین شکل نو ترکیب هیپرودین (پروتئین زالو) بوده ولیکن

دیگر در دسترس نیست.

● **دسیرودین و بیوالیرودین:** دسیرودین و بیوالیرودین با ایجاد

تغییراتی در هیپرودین تولید می‌شوند.

● **آرگاتروبان:** آرگاتروبان یک مولکول کوچک با نیمه عمر کوتاه است.

● **دابیگاتران:** دابیگاتران تنها مهارکننده مستقیم ترومبین بوده که به

شکل خوراکی تجویز می‌شود.

مکانیسم اثر

۱- لیپرودین و بیوالیرودین همزمان به جایگاه فعال ترومبین و

سوبستراهای ترومبین متصل می‌شوند.

۲- آرگاتروبان فقط به ترومبین متصل می‌شود.

۳- این داروها (برخلاف هپارین‌ها) هم ترومبین محلول و هم ترومبین

درون لخته‌های در حال تشکیل را مهار می‌کنند.

۴- بیوالیرودین همچنین فعالیت پلاکت‌ها را متوقف می‌سازد.

کاربرد بالینی

● **انواع تزریقی**

۱- مهارکننده‌های مستقیم ترومبین تزریقی به عنوان جایگزین هپارین

در مبتلایان به ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین به کار می‌روند.

۲- بیوالیرودین همراه با آسپیرین در طی آنژیوپلاستی کرونر به کار برده

می‌شود.

● **انواع خوراکی:** فواید انواع خوراکی داروهای مهارکننده مستقیم

ترومبین شامل موارد زیر است:

۱- این داروها فارماکوکینتیک قابل پیش‌بینی داشته و امکان تجویز دوز

ثابت و پاسخ ضد انعقادی قابل پیش‌بینی و فوری وجود دارد.

۲- این داروها با داروهای مؤثر بر P450 تداخل ندارند.

۳- **دابیگاترین** (خوراکی) برای اکثر اندیکاسیون‌های تجویز ضداانعقاد

خوراکی از جمله موارد زیر تأیید شده است:

(الف) پیشگیری از انفارکتوس مغزی

(ب) پیشگیری از آمبولی سیستمیک در فیبریلاسیون‌های دهلیزی

غیردریچه‌ای

(ج) پروفیلاکسی ترومبوآمبولی وریدی (VTE) متعاقب جراحی تعویض

مفصل هیپ یا زانو

(د) کاهش ریسک ترومبوآمبولی وریدی مکرر

مانیتورینگ

● **داروهای تزریقی:** جهت ارزیابی اثر داروهای تزریقی (مانند هپارین

شکسته نشده) می‌توان از aPTT استفاده کرد.

● **داروهای خوراکی:** مانیتورینگ روتین یا بررسی تداخلات دارویی با

سایر داروهای ضداانعقاد لازم نیست.

عوارض: مهارکننده‌های مستقیم ترومبین می‌تواند موجب خونریزی شوند.

● **آنتی‌دوت:** ایداروسیزوماب (Idarucizumab) یک قطعه آنتی‌بادی

Fab منوکلونال انسانی بوده که به دابیگاترون متصل شده و اثرات ضداانعقادی

آنها خنثی می‌کند.

● **فعال کننده پلاسمینوژن بافتی (t-PA):** t-PA آنزیمی است که پلاسمینوژن را مستقیماً به پلاسمین تبدیل می‌کند.

۱- آلتهپلاز: آلتهپلاز یک فعال کننده نوترکیب انسانی پلاسمینوژن است.
۲- رتپلاز: شکل جهش یافته t-PA انسانی با اثرات مشابه بوده که شروع اثر سریعتر و مدت اثر طولانی‌تری دارد.

۳- تنکتپلاز: شکل جهش یافته دیگری از t-PA با نیمه عمر طولانی‌تر است.
● **استرپتوکیناز:** استرپتوکیناز از کشت باکتری به دست می‌آید. استرپتوکیناز یک آنزیم نیست ولیکن با پلاسمینوژن آندوژن یک کمپلکس ایجاد می‌کند. پلاسمینوژن در این کمپلکس تحت تغییرات ساختاری قرار گرفته که به سرعت پلاسمینوژن آزاد را به پلاسمین تبدیل می‌کند.

❗ **توجه:** برخلاف t-PA، استرپتوکیناز برای پلاسمینوژن متصل به فیبرین، اختصاصی نیست.

❗ **توجه:** **اوروگیناز** یک آنزیم انسانی بوده که توسط کلیه ساخته شده و پلاسمینوژن را به طور مستقیم به پلاسمین فعال تبدیل می‌کند.

کاربردهای بالینی

● **درمان اورژانسی ترومبوز شریان کرون:** این داروها اغلب جهت درمان اورژانسی ترومبوز شریان کرونر (به عنوان جایگزین آنژیوپلاستی کرونر) به کار می‌روند. کاربرد اصلی ترکیبات ترومبولیتیک در درمان سریع و اورژانسی ترومبوز شریان‌های کرونر است.

این داروها اگر در طی ۶ ساعت اول MI به کار برده شوند، می‌توانند عروق کرونر بسته شده را باز کنند.

● **انفارکتوس ایسکمیک مغزی:** مصرف t-PA در مدت ۳ ساعت بعد از آغاز علائم، پیش‌آگهی مبتلایان به انفارکتوس مغزی ایسکمیک را بهتر می‌کند (۱۰۰٪ امتحانی). قبل از تجویز این داروها باید خونریزی مغزی Rule out شده باشد.

● **آمبولی‌های شدید ریوی:** از این داروها در درمان آمبولی‌های شدید ریوی استفاده می‌شود.

❑ **عوارض:** عوارض ترومبولیتیک‌ها شامل خونریزی و واکنش‌های آلرژیک است.

● **خونریزی:** مهم‌ترین عارضه، خونریزی بوده و خطرناک‌ترین عارضه، خونریزی مغزی است.

● **واکنش‌های آلرژیک:** واکنش‌های آلرژیک اغلب به علت مصرف استرپتوکیناز رخ می‌دهند. استرپتوکیناز یک داروی ترومبولیتیک بوده که موجب تولید آنتی‌بادی می‌شود، لذا در صورت استفاده مجدد آن ممکن است بی‌اثر باشد و حتی سبب واکنش‌های آلرژیک شود. حتی در بیمارانی که عفونت استرپتوکوکی نیز داشته‌اند ممکن است بر علیه دارو آنتی‌بادی ایجاد شود.

❗ **توجه:** داروهای ترومبولیتیک در بیماران مبتلا به نئوپلاسم یا بیمارانی که قرار است تحت عمل جراحی قرار گیرند به کار برده نمی‌شوند، چرا که شانس خونریزی افزایش می‌یابد.

❑ **مثال:** احتمال بروز واکنش‌های بیش حساسیتی (Hypersensitivity) با کدامیک از داروهای فیبرینولیتیک زیر بیشتر است؟

(پرانتزی شهریور ۹۷ - قطب ۵ کشوری [دانشگاه شیراز])

الف) Streptokinase ب) Alteplase
ج) Reteplase د) Tenecteplase

الف ب ج د

● **ضایعات استخوانی و خونریزی در جنین:** این داروها به راحتی از راه خوراکی جذب شده و از جفت عبور می‌کنند، لذا مصرف آنها در حاملگی ممنوع است.

❗ **نکته:** در حاملگی، هپارین داروی انتخابی است.

تداخلات دارویی

● **کاهش اثرات ضدانعقادی:** باریتورات‌ها، کاربامازپین، فنی‌توئین و ری‌فامپین (تحریک‌کننده‌های P450)، کلیرانس وارفارین را افزایش داده و اثرات ضدانعقادی آن را کم می‌کنند.

● **افزایش اثرات ضدانعقادی:** آمی‌ودارون، سایمتیدین و SSRI ها (مهارکننده‌های P450)، کلیرانس وارفارین را کاهش داده و اثر ضدانعقادی آن را بالا می‌برند.

❑ **مقایسه داروهای ضدانعقاد مستقیم خوراکی با وارفارین:** داروهای ضدانعقاد مستقیم خوراکی (دابیگاتران، ری‌واروکسابان) دارای فواید زیر هستند:

۱- کارایی آنتی‌ترومبوتیک مشابه با وارفارین

۲- خونریزی کمتر

۳- عدم نیاز به مانیتورینگ

۴- تداخلات دارویی کمتر

۵- به علت راحتی تجویز (۱ یا ۲ دوز خوراکی در روز) و تداخلات دارویی و غذایی کمتر، داروهای ضدانعقادی مستقیم در بسیاری از موارد جایگزین وارفارین شده‌اند.

❗ **توجه:** به علت نیمه عمر کوتاه داروهای ضدانعقادی جدید، در صورت عدم همکاری بیمار در مصرف منظم این داروها، سریعاً اثر ضدانعقادی آنها از بین رفته و ریسک ترومبوآمبولی افزایش می‌یابد.

❑ **مثال:** مصرف همزمان کدامیک از داروهای زیر با وارفارین موجب افزایش اثر فارماکولوژیک وارفارین می‌شود؟ (پرانتزی - شهریور ۸۵)

الف) فنی‌توئین ب) فنوباریتال
ج) سایمتیدین د) کاربامازپین

الف ب ج د

❑ **مثال:** داروی آنتی‌دوت وارفارین در دوز بالا کدامیک از ترکیبات زیر خواهد بود؟ (پرانتزی میان‌دوره - دی ۹۷)

الف) انوکسپارین ب) استرپتوکیناز
ج) پروتامین سولفات د) ویتامین K1

الف ب ج د

داروهای ترومبولیتیک

❑ **انواع:** این داروها به یکی از دو شکل زیر هستند:

۱- شکل آندوژن فعال کننده پلاسمینوژن بافتی (t-PA): آلتهپلاز، تنکتپلاز و رتپلاز
۲- پروتئین ساخته شده توسط استرپتوکوک: استرپتوکیناز

❑ **نحوه تجویز:** تمام این داروها به شکل داخل وریدی به کار می‌روند.

❑ **مکانیسم عمل:** پلاسمین یک آنزیم فیبرینولیتیک آندوژن است که لخته را تکه تکه می‌کند. آنزیم‌های ترومبولیتیک تبدیل پلاسمینوژن (پیش‌ساز غیرفعال) به پلاسمین را تسریع می‌کنند.

● **کلویدوگرل و تیکلوپیدین:** کلویدوگرل و تیکلوپیدین جهت پیشگیری از بروز TIA و انفارکتوس مغزی ایسکمیک به ویژه در بیمارانی که آسپیرین را تحمل نمی کنند، به کار می رود. کلویدوگرل به همراه آسپیرین برای جلوگیری از ترومبوز بعد از کارگذاری استنت قلبی به مدت ۶ تا ۱۲ ماه استفاده می شود.

● دی پیریدامول

۱- دی پیریدامول به صورت کمکی همراه با وارفارین جهت پیشگیری از ترومبوز در افرادی که تعویض دریچه شده اند، به کار برده می شود.

۲- دی پیریدامول به همراه آسپیرین جهت پیشگیری از انفارکتوس مغزی ایسکمیک تجویز می شود.

● **سیلوستازول:** سیلوستازول داروی مناسبی جهت درمان لنگش متناوب (علامتی از بیماری های شریانی محیطی) است.

□ عوارض

● **آسپیرین و سایر NSAID ها:** آسپیرین و سایر NSAID ها، عوارض گوارشی و CNS ایجاد می کنند. تمام داروهای ضدپلاکت می توانند اثرات سایر داروهای ضدانعقاد را تقویت کنند.

● **مهارکننده های گلیکوپروتئین IIb/IIIa:** عارضه اصلی مهارکننده های گلیکوپروتئین IIb/IIIa، خونریزی و با مصرف طولانی مدت، ترومبوسیتوپنی است. تیکلوپیدین امروزه به ندرت مصرف می شود، چرا که در ۵٪ از بیماران خونریزی، در ۱٪ نوتروپنی شدید و در تعداد اندکی TTP ایجاد می کند.

● **کلویدوگرل:** کلویدوگرل عوارض خونی کمتری دارد.

● **دی پیریدامول و سیلوستازول:** شایع ترین عوارض جانبی دی پیریدامول و سیلوستازول، سردرد و تپش قلب است.

★ **نکته:** مصرف سیلوستازول در مبتلایان به نارسایی احتقانی قلب کنتراندیکه است.

□ **مثال:** کدامیک از داروهای زیر از طریق مهار رسپتورهای ADP پلاکتی در اختلالات انعقادی به کار می رود؟ (دستیاری - اردیبهشت ۹۶)

الف) ASA	ب) Clopidogrel
ج) Abciximab	د) Dipyridamole

الف) ب) ج) د)

داروهایی که در اختلالات خونریزی دهنده مورد استفاده قرار می گیرند

□ **علل تشکیل ناکافی لخته:** ناکافی بودن تشکیل لخته به ۴ علت رخ می دهد:

۱- کمبود ویتامین K

۲- نقص ژنتیکی در ایجاد لخته مثل هموفیلی

۳- مصرف برخی از داروها

۴- ترومبوسیتوپنی: ترومبوسیتوپنی را می توان با تجویز پلاکت یا اوپرلوکین (Oprelvekin)، که اینترلوکین ۱۱-نوترکیب عامل رشد مگاکاریوسیتی می باشد، درمان کرد.

□ **ویتامین K:** کمبود ویتامین K توسط تجویز فیتونادیون (ویتامین K1) خوراکی یا تزریقی درمان می شود.

داروهای ضدپلاکت

□ **اهمیت:** پلاکت ها در انسداد عروق کرونری و عروق مغزی، نقش مهمی دارند. تجمع پلاکت ها توسط مدیاتورهای آندوژن شامل پروستاگلندین، ترومبوکسان، آدنوزین دی فسفات (ADP)، ترومبین و فیبرین تحریک می شود.

□ **طبقه بندی:** داروهای ضد پلاکت را می توان به صورت زیر تقسیم بندی نمود:

۱- آسپیرین و سایر NSAID ها

۲- مهارکننده های فسفودی استراز ۳: دی پیریدامول و سیلوستازول

۳- مهارکننده های رسپتور گلیکوپروتئین IIb/IIIa: تیروفیبان، آبسکسیماب و اپتی فیبتاید

۴- آنتاگونیست رسپتور ADP: کلویدوگرل، پاراسوگرل و تیکلوپیدین

□ مکانیسم عمل

● **آسپیرین:** آسپیرین و سایر NSAID ها با بلوک سیکلواکسیژناز (COX) تولید ترومبوکسان را مهار می کنند. ترومبوکسان A2 یک محرک قوی تجمع پلاکت است. آسپیرین یک مهارکننده برگشت ناپذیر COX بوده و چون پلاکت ها مکانیسم ساخت پروتئین جدید را ندارند، اثرات آسپیرین تا زمانی که پلاکت های جدید ساخته شوند (چند روز) باقی می ماند.

□ **توجه:** پایداری اثرات ضدپلاکتی سایر NSAID ها، کوتاه تر (چند ساعت) بوده و به عنوان داروهای ضدپلاکت استفاده نمی شوند و در صورت استفاده همزمان با آسپیرین، با اثرات ضدپلاکتی آسپیرین تداخل ایجاد می شود.

● **دی پیریدامول:** دی پیریدامول و سیلوستازول مکانیسم اثر دوگانه دارند:

۱- افزایش مدت اثر مهارکننده فسفودی استراز ۳ (که این آنزیم، مسئول تجزیه cAMP است)

۲- پیشگیری از برداشت آدنوزین خارج سلولی که این کار با اثر بر گیرنده های A2 پلاکت صورت می گیرد؛ در نتیجه، با افزایش cAMP پلاکتی، از تجمع پلاکت ها جلوگیری می کنند.

● **کلویدوگرل، پاراسوگرل و تیکلوپیدین:** این داروها در کبد به متابولیت فعال تبدیل شده و موجب مهار برگشت ناپذیر رسپتور ADP پلاکتی شده و تجمع پلاکتی وابسته به ADP را مهار می کنند.

● **تیکاگرلور:** یک داروی جدید بوده که نیاز به فعال سازی نداشته و به صورت برگشت پذیر رسپتور ADP پلاکت را مهار می کند.

● **Abciximab:** Abciximab یک آنتی بادی مونوکلونال بوده که اتصال فیبرین به گیرنده IIb/IIIa پلاکت را به صورت برگشت پذیر مهار می کند؛ در نتیجه از تجمع پلاکتی جلوگیری می کند. مدت اثر این دارو کوتاه (چند ساعت) است. اپتی فیبتاید و تیروفیبان به صورت برگشت پذیر رسپتور گلیکوپروتئین IIb/IIIa را بلوک می کنند.

□ کاربردهای بالینی

● **آسپیرین**

۱- پیشگیری از انفارکتوس میوکارد که در کسانی که سابقه MI دارند.

۲- پیشگیری از سکنه های ایسکمیک مغزی، TIA و سایر حوادث ترومبوتیک

● **مهارکننده های گلیکوپروتئین IIb/IIIa:** از مهارکننده های

گلیکوپروتئین IIb/IIIa جهت پیشگیری از تنگی مجدد عروق بعد از آنژیوپلاستی کرونر و به مدت کوتاه در سندرم های حاد کرونری (آنژین صدری ناپایدار و Non-Qwave MI) استفاده می شود.

- ۷- وارفارین تولید فاکتورهای انعقادی وابسته ویتامین K (II, VII, IX, X) را مهار می‌کند.
- ۸- آنتی‌دوت وارفارین، ویتامین K1 است.
- ۹- عملکرد وارفارین با PT و هپارین با PTT سنجیده می‌شود.
- ۱۰- مصرف وارفارین در حاملگی ممنوع است.
- ۱۱- باریتورات‌ها، کاربامازپین، فنی‌توئین و ریفاپین (تحریک‌کننده‌های P450)، کلیرانس وارفارین را افزایش داده و اثرات ضدانعقادی آنرا کم می‌کنند.
- ۱۲- آمیودارون، سایمتیدین و SSRIها (مهارکننده‌های P450)، کلیرانس وارفارین را کاهش داده و اثر ضدانعقادی آنرا بالا می‌برند.
- ۱۳- t-PA آنزیمی است که پلاسمینوژن را مستقیماً به پلاسمین تبدیل می‌کند. داروهای این گروه عبارتند از: آلتپلاز، رتپلاز و تنکتپلاز
- ۱۴- اگر داروهای ترومبولیتیک (t-PA) در طی ۶ ساعت اول MI و در طی ۳ ساعت اول انفارکتوس ایسکمیک مغزی به کار برده شوند، پیش‌آگهی را بهتر نموده و رگ مسدود را باز می‌کنند.
- ۱۵- مهم‌ترین عارضه جانبی داروهای ترومبولیتیک، خونریزی و خطرناک‌ترین عارضه آن، خونریزی مغزی است.
- ۱۶- مکانیسم داروهای ضدپلاکت، عبارتند از:
- الف) مهارکننده‌های فسفودی‌استراز ۳: دی‌پیریدامول و سیلوستازول
- ب) مهارکننده‌های رسپتور گلیکوپروتئین IIb/IIIa: تیروفیبان، Abciximab و اپتی‌فیباتاید
- ج) آنتاگونیست رسپتور ADP: گلوپیدوگرل، پاراسوگرل و سیلوستازول
- ۱۷- دسموپرسین استات، آگونیست رسپتور V2 وازوپرسین بوده و می‌تواند سطح فاکتور فون ویلبراند و فاکتور VIII را افزایش دهد. به همین دلیل در مبتلایان به هموفیلی ضعیف یا بیماری فون ویلبراند تجویز می‌شود.

۱- تمام نوزادان باید فیتونادیون تزریقی دریافت کنند.

۲- دوزهای بالای ویتامین K1 جهت خنثی نمودن اثرات آنتی‌کوآگولانی وارفارین به کار برده می‌شوند.

فاکتورهای تشکیل دهنده لخته و دسموپرسین: پلاسمای تازه و فاکتورهای انعقادی خالص انسانی شایع‌ترین داروهایی هستند که در درمان هموفیلی به کار می‌روند.

● فاکتور VIII و IX: فاکتور VIII برای هموفیلی A و فاکتور IX برای هموفیلی B تجویز می‌شود.

● دسموپرسین استات: دسموپرسین استات، آگونیست رسپتور V2 وازوپرسین بوده و می‌تواند سطح فاکتور فون ویلبراند و فاکتور VIII را افزایش دهد. دسموپرسین استات در بیماران مبتلا به هموفیلی A خفیف یا بیماری فون ویلبراند که قرار است تحت جراحی الکتیو قرار گیرند، تجویز می‌شود.

فاکتورهای ضدپلاسمین: آمینوکاپروئیک اسید و ترانگزامیک اسید داروهایی هستند که از راه خوراکی مصرف شده و از طریق مهار فعالیت پلاسمینوژن، فیبرینولیز را مهار می‌کنند.

● کاربرد بالینی: این داروها جهت پیشگیری یا درمان خونریزی حاد در مبتلایان به هموفیلی و سایر اختلالات خونریزی دهنده به کار می‌روند.

● عوارض جانبی: ترومبوز، هیپوتانسیون، میوپاتی و اسهال

■ مثال جهت کنترل خونریزی و یا پیشگیری از آن در یک فرد هموفیل کدام دارو کاربرد دارد؟ (پارتنری شهریور ۹۳ - دانشگاه آزاد اسلامی)

(ب) هیرودین

(د) استرپتوکیناز

الف) وارفارین

ج) دسموپرسین

الف) ب) ج) د

PLUS

Next Level

یادم باشد که

GUIDELINE & BOOK REVIEW

۱- هپارین به آنتی‌ترومبین III متصل شده و آنرا فعال می‌کند.

۲- داروی ضدانعقادی انتخابی در حاملگی، هپارین است.

۳- آنتی‌دوت هپارین، پروتامین سولفات است.

۴- عوارض هپارین، عبارتند از:

الف) خونریزی (سکته مغزی هموراژیک)

ب) ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین

ج) استئوپروز (در مصرف درازمدت)

۵- در مبتلایان به ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین از مهارکننده‌های مستقیم ترومبین مثل آرگاتروبان، بیوالیرودین، دسیرودین و دابیگاتران استفاده می‌شود.

۶- مهارکننده‌های مستقیم خوراکی فاکتور Xa، عبارتند از:

الف) ریواروکسابان

ب) آپیکسابان

ج) ادوکسابان

راه‌های خرید مستقیم از
مؤسسه فرهنگی دکتر کامران احمدی

از طریق سایت مؤسسه به آدرس

www.kaci.ir

از طریق تماس تلفنی و سفارش تلفنی

۸۸۵ ۳۰ ۱۲۴ • ۸۸۵ ۴۳ ۶۳۸

۸۸۷ ۵۹ ۲۷۷ • ۸۸۷ ۵۴ ۳۱۹

مراجعه مستقیم به مؤسسه

تهران، خیابان سهروردی شمالی، بالاتر از چهار راه مطهری

کوچه تهمتن، پلاک ۷، کد پستی: ۱۵۷۷۶۴۶۵۱۱

در هر کجای ایران که باشید در سریع‌ترین زمان ممکن
درخواست شما به دستان خواهد رسید.

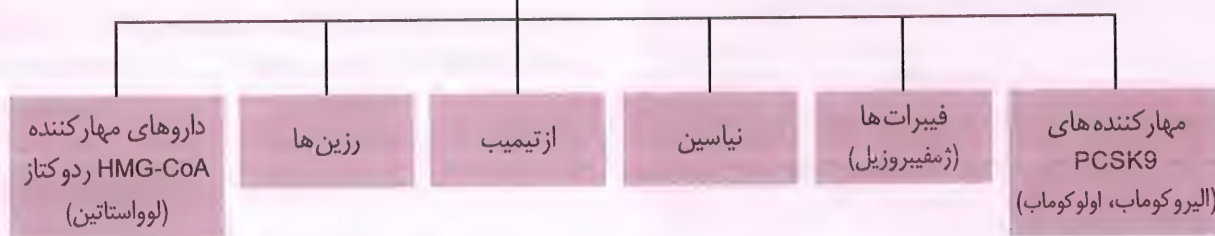
درصد سؤالات فصل ۱۶ در ۲۰ سال اخیر: ۲/۸۷٪

مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

۱- استاتین‌ها، ۲- عوارض داروهای دیس لیپیدی

Preview

داروهای پایین آورنده چربی خون



● کاهش تری‌گلیسرید و VLDL و بالا بردن HDL: جهت کاهش دادن تری‌گلیسرید و VLDL و بالا بردن HDL، مشتقات اسید فیبریک (ژمفیروزیل)، نیاسین و اسیدهای چرب امگا ۳ مفید هستند.

مهارکننده‌های HMG - CoA ردوکتاز

□ انواع: لوواستاتین و سیمواستاتین، پیش دارو بوده ولی سایر داروها (آتورواستاتین، فلوواستاتین، پراواستاتین، پیتاواستاتین و رزوواستاتین) به صورت فعال هستند.

□ مکانیسم عمل و اثرات

۱- استاتین‌ها، آنالوگ‌های ساختمانی HMG - CoA هستند که آنرا را به صورت رقابتی مهار می‌کنند.

۲- این داروها تعداد رسپتورهای LDL با میل ترکیبی زیاد را افزایش می‌دهند. افزایش تعداد رسپتورهای LDL موجب برداشت LDL و VLDL از خون می‌شود (مهم‌ترین اثر این داروها در کاهش کلسترول خون)

۳- مهارکننده‌های HMG - CoA ردوکتاز همچنین اثر مستقیم ضدآترواسکلروزی دارند.

۴- مهارکننده HMG - CoA ردوکتاز دارای اثر ضدالتهاب بوده و از تخریب استخوان (Bone Loss) هم جلوگیری می‌کنند.

اهمیت

آترواسکلروز مهم‌ترین علت مرگ در مردان و زنان کشورهای غربی است. آترواسکلروز با ایجاد حملات قلبی، آنژین، بیماری عروقی محیطی و سکته ایسکمیک مغزی موجب مرگ می‌شود. ایجاد آترواسکلروز به‌ویژه به علت افزایش LDL است. همچنین کاهش HDL نیز در ایجاد آترواسکلروز نقش دارد.

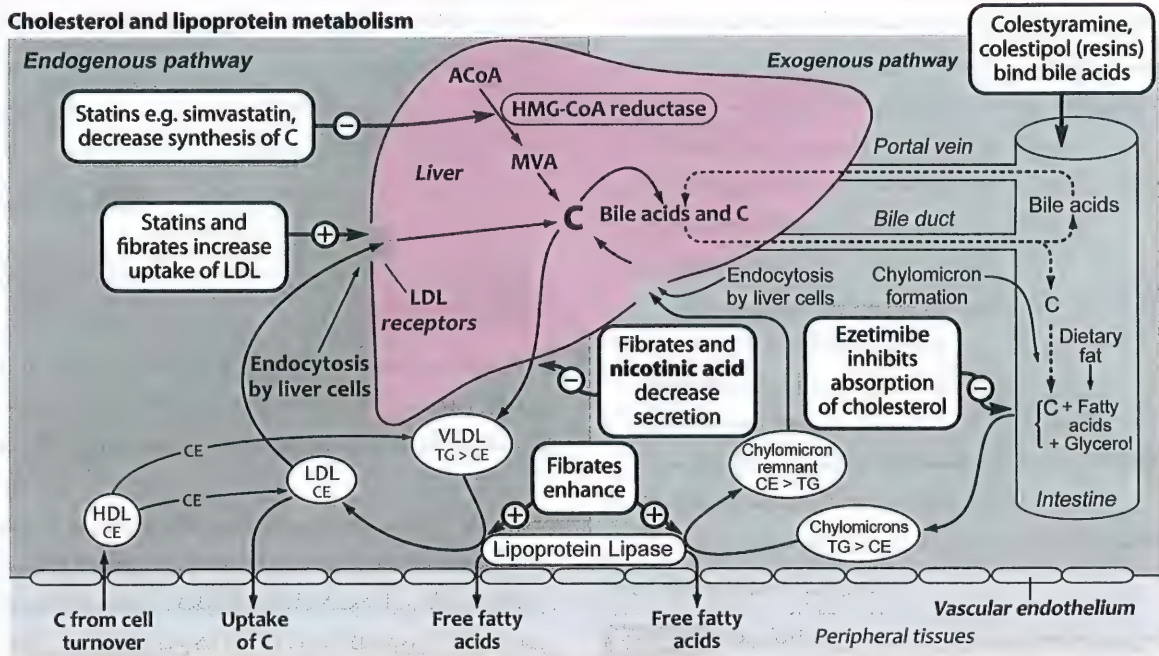
روش‌های درمانی

□ رژیم غذایی: کلسترول و چربی‌های اشباع شده در رژیم غذایی میزان لیپوپروتئین‌های پلاسما را افزایش می‌دهند. ارزیابی رژیم غذایی جهت کاهش دریافت لیپیدها، اولین اقدام برای کاهش لیپوپروتئین‌ها است. الکل می‌تواند تری‌گلیسرید و VLDL را بالا ببرد، لذا مبتلایان به هیپرتری‌گلیسریدی باید از مصرف الکل خودداری کنند (شکل ۱-۱۶).

□ داروها

● کاهش LDL: مفیدترین داروها جهت کاهش LDL، مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز، رزین‌ها، ازتیمیب، مهارکننده‌های PCSK9 و نیاسین هستند.

Cholesterol and lipoprotein metabolism



شکل ۱-۱۶. مکانیسم داروهای مصرفی در درمان هیپرکلسترولمی



شکل ۲-۱۶. عوارض جانبی مهارکننده های HMG-CoA ردوکتاز

مصرف در حاملگی: مهارکننده های HMG-CoA ردوکتاز، تراتوژن بوده و لذا نباید در حاملگی مصرف شوند (۱۰۰٪ امتحانی).

مثال تجویز کدامیک از استاتین ها می تواند بر میزان افزایش HDL مؤثرتر باشد؟ (پرانتزنی شهریور ۹۴ - قطب ۶ کشوری [دانشگاه زنجان])

- (الف) لوواستاتین (ب) پراواستاتین
(ج) آتورواستاتین (د) فلوواستاتین

الف ب ج د

مثال یک خانم ۶۰ ساله که تحت درمان افزایش LDL سرم است؛ دچار درد عضلانی گردید که اخیراً شدیدتر شده است. با احتمال زیاد دارویی که استفاده می کند، کدام مکانیسم اثر را دارد؟ (پرانتزنی اسفند ۹۷ - قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])

- (الف) کاهش فعالیت لیپوپروتئین لیپاز
(ب) اتصال به اسیدهای صفراوی
(ج) کاهش فعالیت اسیدهای صفراوی
(د) مهار آنزیم HMG-CoA ردوکتاز

الف ب ج د

کاربردهای بالینی

۱- مهارکننده های HMG-CoA ردوکتاز، LDL را به شدت کاهش می دهند، به ویژه اگر در همراهی با سایر داروهای کاهنده کلسترول به کار برده شود.

۲- این داروها به علت اثربخشی زیاد و تحمل مناسب بیماران به صورت شایعی مصرف می شوند.

۳- داروهای مهارکننده HMG-CoA ردوکتاز دارای اثر مفید زیر هستند:

- (الف) کاهش حوادث عروق کرونر قلب
(ب) کاهش مرگ و میر ناشی از بیماری های ایسکمیک قلب
(ج) کاهش ریسک سکته مغزی ایسکمیک
۴- رزرواستاتین، سیموستانین، پیتاواستاتین و آتورواستاتین نسبت به داروهای دیگر این گروه مؤثرتر بوده و تری گلیسرید را بیشتر پائین می آورند و HDL را در بیمارانی که سطح تری گلیسرید آنها بیشتر از ۲۵۰ mg/dl بوده و HDL آنها پائین است، افزایش می دهند.
۵- فلوواستاتین نسبت به دیگر داروهای این گروه اثر کمتری دارد.

عوارض جانبی

- ۱- افزایش خفیف آمینوترانسفرازها شایع بوده ولی در اغلب موارد با آسیب کبدی همراه نیست.
۲- افزایش کراتینیناز (ترشح شده از عضلات اسکلتی) در ۱۰٪ بیماران رخ می دهد.
۳- درد شدید عضلانی و حتی رابدومیولیز به ندرت رخ می دهد.

تداخلات دارویی: مهارکننده های HMG-CoA ردوکتاز توسط سیتوکروم P450 متابولیزه می شود. داروها و غذاهایی (مانند گریپ فورت) که فعالیت سیتوکروم P450 را مهار می کنند، ریسک هپاتوتوکسیسیته و میوپاتی ناشی از این داروها را افزایش می دهند.

۲- ازتیمیب با مهار جذب کلسترول غذا و کلسترولی که در صفرا دفع می‌شود، ذخیره کبدی کلسترول را کاهش می‌دهد. به صورت جبرانی، ریسپتورهای LDL با تمایل بالا افزایش یافته و موجب کاهش LDL می‌شود. **اثرات:** اگر ازتیمیب به تنهایی مصرف شود، LDL را ۲۰٪ کاهش می‌دهد. اگر این دارو همراه با یک استاتین تجویز شود، اثر آن افزایش می‌یابد.

کاربردهای بالینی

۱- هیپرکلسترولمی

۲- فیتواستروملی: فیتواستروملی یک بیماری نادر ژنتیکی بوده که در آن دفع فیتواسترول ها دچار اختلال می‌شود.

عوارض: ازتیمیب به خوبی تحمل می‌شود.

تداخلات دارویی

۱- هرگاه ازتیمیب همراه با مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز تجویز گردد، ریسک توکسیسیته کبدی آن افزایش می‌یابد.

۲- غلظت سرمی شکل گلوکوکورنید این دارو با تجویز فیبرات ها افزایش و با تجویز کلستیرامین کاهش می‌یابد.

مثال کدامیک از داروهای مؤثر در دیس لیپیدمی زیر با مهار جذب کلسترول غذا در دستگاه گوارش، موجب کاهش LDL سرم می‌شود؟

(پراوترنی اسفنید ۹۵ - قطب ۶ کشوری [دانشگاه اصفهان])

- | | |
|---------------|--------------------|
| (الف) ازتیمیب | (ب) آتورواستاتین |
| (ج) ژمفیروزیل | (د) نیکوتینیک اسید |

الف ب ج د



نیاسین (اسید نیکوتینیک)

اثرات: نیاسین (و نه نیکوتین آمید)، LDL، تری‌گلیسرید و VLDL را کاهش و HDL را افزایش می‌دهد.

مکانیسم اثر

- ۱- نیاسین در کبد تولید VLDL و در نتیجه LDL را کاهش می‌دهد.
 - ۲- در بافت چربی، نیاسین با کاهش فعالیت لیپاز حساس به هورمون، سطح اسیدهای چرب پلاسما و تری‌گلیسرید را کم می‌کند و لذا LDL کاهش می‌یابد.
 - ۳- نیاسین، کلیرانس VLDL توسط لیپوپروتئین لیپاز را بالا برده و موجب کاهش تری‌گلیسرید می‌شود.
 - ۴- نیاسین با کاهش کاتابولیسم HDL، میزان HDL را افزایش می‌دهد.
- کاربردهای بالینی:** به علت کاهش LDL و تری‌گلیسرید و افزایش HDL، نیاسین جهت درمان موارد زیر به کار می‌رود:

- ۱- هیپرکلسترولمی
- ۲- هیپرتری‌گلیسریدمی
- ۳- HDL پائین

عوارض

۱- عارضه شایع نیاسین، فلاشینگ است. با تجویز آسپرین یا NSAID قبل از خوردن نیاسین می‌توان شدت فلاشینگ را کاهش داد. پس از چند روز مصرف نیاسین، بیمار نسبت به فلاشینگ تحمل پیدا می‌کند.

۲- خارش

۳- تهوع و ناراحتی شکمی وابسته به دوز

۴- افزایش متوسط آنزیم‌های کبدی (و حتی هپاتوتوکسیسیته)

مثال کدامیک از داروهای پائین آورنده چربی خون در حاملگی تراتوژن

(پراوترنی - شهریور ۱۴۰۰)

- | | |
|------------------|------------------|
| (الف) کلستیرامین | (ب) ازتیمیب |
| (ج) نیاسین | (د) آتورواستاتین |

الف ب ج د



رزین‌ها

انواع: کلستیرامین، کلستیپول و کسلولام جزء دسته رزین‌ها هستند. **فیزیولوژی:** بیش از ۹۰٪ از اسیدهای صفراوی متابولیت‌های کلسترول بوده و در دستگاه گوارش مجدداً جذب شده و جهت استفاده مجدد به کبد منتقل می‌شوند.

مکانیسم عمل: رزین‌ها در روده به اسیدهای صفراوی متصل شده و از جذب کلسترول جلوگیری می‌کنند و سبب می‌شوند که کلسترول کبد، بیشتر جهت ساخت اسیدهای صفراوی مصرف شود. این داروها با کاهش بازجذب اسیدهای صفراوی ترشح شده از کبد، تولید کلسترول را در کبد کاهش می‌دهند.

اثرات

- ۱- رزین‌ها موجب کاهش متوسط در LDL می‌شوند.
- ۲- این داروها اثر مختصری روی HDL و تری‌گلیسرید دارند.
- ۳- در برخی بیماران که از نظر ژنتیکی مستعد هیپرتری‌گلیسریدمی و هیپرکلسترولمی (هیپرلیپیدمی مختلط فامیلیال) هستند، رزین‌ها تری‌گلیسرید و VLDL را افزایش می‌دهند.

کاربردهای بالینی

- ۱- هیپرکلسترولمی
- ۲- خارش ناشی از کلتاز: این داروها جهت کاهش خارش در بیماران با کلتاز و تجمع اسیدهای صفراوی استفاده می‌شوند.

عوارض

- ۱- یبوست و نفخ
 - ۲- طعم نامطلوب شن در دهان
 - ۳- اختلال در جذب بعضی از داروها
- تداخلات دارویی:** رزین‌ها جذب ویتامین K، فولات، دیورتیک‌های تیازیدی، وارفارین، پراواستاتین و فلوواستاتین را مختل می‌کنند.

مثال نفخ، یبوست، طعم ناخوشایند شن در دهان از عوارض اصلی کدام

(پراوترنی اسفنید ۹۵ - قطب ۶ کشوری [دانشگاه زنجان])

- | | |
|------------------|----------------|
| (الف) فنوفیبرات | (ب) کلستیرامین |
| (ج) آتورواستاتین | (د) ازتیمیب |

الف ب ج د



ازتیمیب (Ezetimibe)

مکانیسم عمل

۱- ازتیمیب یک پیش‌دارو بوده که در کبد بعد از گلوکوکورنیداسیون، به شکل فعال تبدیل می‌شود. این دارو جذب کلسترول و فیتواسترول‌ها (استروئول‌های گیاهی) را در دستگاه گوارش مهار می‌کند.

جدول ۱-۱۶. درمان هیپرلیپوپروتئینمی های اولیه

بیماری/ علت	تظاهرات/ علت	داروی منفرد	ترکیب دارویی
شیلومیکرونی اولیه	افزایش شیلومیکرون ها و VLDL کمبود apoC-II یا LPL	رژیم غذایی (+ اسیدهای چرب امگا - ۳، نیاسین و فیبرات)	نیاسین به علاوه فیبرات
هیپرتری گلیسریدی فامیلیال	افزایش VLDL و شیلومیکرون ها	اسیدهای چرب امگا - ۳، نیاسین یا فیبرات	نیاسین به علاوه فیبرات
شدید	افزایش VLDL و شیلومیکرون ها کاهش کلیرانس VLDL	اسیدهای چرب امگا - ۳، نیاسین یا فیبرات	نیاسین به علاوه فیبرات
متوسط	افزایش VLDL، شیلومیکرون ها ممکن است افزایش یافته باشند. افزایش تولید VLDL	اسیدهای چرب امگا - ۳، نیاسین یا فیبرات	نیاسین به علاوه فیبرات
هیپرلیپوپروتئینمی مرکب فامیلیال	افزایش تولید کبدی apo B و VLDL افزایش VLDL افزایش LDL افزایش VLDL و LDL	اسیدهای چرب امگا - ۳، نیاسین، فیبرات، استاتین نیاسین، استاتین و ازتیمیب اسیدهای چرب امگا - ۳، نیاسین، استاتین	۲ دارو از ۳ دارو ۲ دارو از ۳ دارو استاتین به علاوه نیاسین یا فیبرات
دیس بتالیپوپروتئینمی فامیلیال	افزایش باقیمانده های VLDL و باقیمانده های شیلومیکرون، کمبود apo E	اسیدهای چرب امگا - ۳، فیبرات، استاتین یا نیاسین	فیبرات به علاوه نیاسین یا استاتین
هیپرکلسترولمی فامیلیال	افزایش LDL، نقص در رسته های LDL	استاتین، رزین، نیاسین، ازتیمیب	۲ دارو از ۳ دارو
هتروزیگوت هموزیگوت		نیاسین، آنرواستاتین، رزواستاتین، ازتیمیب، میومرسن یا لومیتاپید، مهارکننده های PCSK9 (الیروکوماب، اولوکوماب)	نیاسین به علاوه استاتین به علاوه ازتیمیب

با این حال اغلب سطح LDL را در بیماران مبتلا به هیپرلیپوپروتئینمی مرکب فامیلیال که افزایش مختلط VLDL و LDL دارند، افزایش می دهند.

نکته: ژمفیروزیل و فنوفیبرات، VLDL را از طریق محیطی کاهش می دهند. ژمفیروزیل موجب تحریک لیپوپروتئین لیپاز می شود.

کاربردهای بالینی

● **درمان هیپرتری گلیسریدی:** ژمفیروزیل و سایر فیبرات ها جهت درمان هیپرتری گلیسریدی به کار می روند.

● **درمان ترکیبی:** از آنجایی که مشتقات اسید فیبریک تنها کاهش متوسطی در LDL ایجاد می کنند و حتی در برخی از بیماران LDL را افزایش می دهند، اغلب در ترکیب با سایر داروهای کاهنده کلسترول جهت درمان مبتلایان به افزایش توأم LDL و VLDL به کار برده می شود.

عوارض

● **تهوع:** شایع ترین عارضه مشتقات اسید فیبریک، تهوع است.

● **سنگ صفراوی:** یک عارضه مهم مشتقات اسید فیبریک، افزایش ریسک سنگ های صفراوی کلسترولی است. این داروها با افزایش دفع صفراوی کلسترول، ریسک این سنگ ها را بالا می برند. در بیماران با سابقه سنگ کیسه صفرا، مشتقات اسید فیبریک باید با احتیاط تجویز شوند.

● **راش پوستی:** ایجاد راش پوستی در مصرف کنندگان ژمفیروزیل شایع است.

● **عوارض هماتولوژیک:** در تعداد کمی از بیماران، مشتقات اسید فیبریک موجب کاهش تعداد گلبول های سفید یا هماتوکریت و تشدید اثر ضدانعقادی می شوند.

● **میوپاتی:** اگر مشتقات اسید فیبریک با مهارکننده های HMG-CoA دواکتاز مصرف شوند، ریسک میوپاتی شدیداً بالا می رود.

۵- اختلال شدید عملکرد کبدی در صورت مصرف فرآورده های Extended-release

۶- اختلال در تحمل کربوهیدرات ها به طور متوسط

۷- هیپراوریسمی در ۲۰٪ بیماران

مثال: در بیمار با سابقه نقرس، مصرف کدامیک از داروهای زیر موجب تشدید بیماری وی می گردد؟ (پراگرتنی اسفند ۹۴ - قطب ۶ کشوری [دانشگاه زنجان])

- الف) ازتیمیب
ب) نیاسین
ج) کلستپول
د) ژمفیروزیل

الف) ب) ج) د)

مشتقات اسید فیبریک

انواع: داروهای این گروه شامل ژمفیروزیل و فنوفیبرات هستند.

مکانیسم عمل و اثرات

۱- مشتقات اسید فیبریک با تداخل در PPAR- α تولید لیپوپروتئین لیپاز را در بافت های چربی افزایش می دهند. این تداخل موجب افزایش کلیرانس لیپوپروتئین های حاوی تری گلیسرید می شود.

۲- مشتقات اسید فیبریک در کبد، اکسیداسیون اسیدهای چرب را تحریک کرده و تری گلیسرید در دسترس را محدود کرده و تولید VLDL را کاهش می دهند.

۳- مشتقات اسید فیبریک با کاهش بیان apoC-III، کلیرانس VLDL را بالا می برند.

۴- مشتقات اسید فیبریک، بیان apoA-I و apoA-II را بالا برده و لذا HDL را افزایش می دهند.

۵- در بیشتر بیماران، فیبرات ها بر روی LDL تأثیری نداشته یا اثر اندکی دارند.

PLUS

Next Level

یادم باشد که

GUIDELINE & BOOK REVIEW

- ۱- افزایش LDL و کاهش HDL، ریسک آترواسکلروز را بالا می‌برند.
- ۲- مصرف درازمدت الکل، تری‌گلیسرید و VLDL را افزایش می‌دهد. همچنین الکل موجب افزایش HDL می‌شود.
- ۳- مکانیسم اصلی مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز (استاتین‌ها)، افزایش تعداد رسپتورهای LDL با میل ترکیبی زیاد است. این داروها، LDL را به شدت کاهش می‌دهند.
- ۴- اثرات مفید استاتین‌ها، عبارتند از:
 - الف) کاهش حوادث ناشی از عروق کرونر قلب
 - ب) کاهش مرگ و میر ناشی از بیماری‌های ایسکمیک قلب
 - ج) کاهش ریسک سکته مغزی ایسکمیک
- ۵- عوارض جانبی اصلی استاتین‌ها، عبارتند از:
 - الف) افزایش خفیف آمینوترانسفرازهای کبد
 - ب) افزایش کراتینین
 - ج) درد شدید عضلانی و حتی رابدومیولیز
- ۶- مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز (استاتین‌ها)، تراتوژن بوده و مصرف آنها در حاملگی ممنوع است.
- ۷- از تیمیب جذب کلسترول و فیتواسترول‌ها (استرول‌های گیاهی) را در دستگاه گوارش مهار می‌کند.
- ۸- نیاسین، سطح HDL سرم را بالا می‌برد.
- ۹- عوارض مهم نیاسین، عبارتند از:
 - الف) فلاشینگ (عارضه شایع)
 - ب) هیپراوریسمی
 - ج) اختلال در تحمل کربوهیدرات‌ها (عدم تحمل گلوکز)
- ۱۰- مکانیسم عمل اصلی مشتقات اسید فیبریک (ژمفیبروزیل و فنوفیبرات) افزایش تولید لیپوپروتئین لپیداز است. این داروها تولید VLDL را کاهش می‌دهند. مهم‌ترین کاربرد این داروها، درمان هیپرتری‌گلیسریدمی است.
- ۱۱- عوارض مشتقات اسید فیبریک، عبارتند از:
 - الف) تهوع (شایع‌ترین عارضه)
 - ب) افزایش ریسک سنگ‌های صفراوی کلسترولی
- ۱۲- داروهایی که فقط برای هیپرکلسترولمی فامیلیال هموزیگوت به کار برده می‌شوند، عبارتند از:
 - الف) لومیتاپید
 - ب) میپومرسن
 - ج) مهارکننده‌های PCSK9 (اولوکوماب و ایروکوماب)

مثال کدامیک از موارد زیر از عوارض ژمفیبروزیل است؟

(پراترنی - شهریور ۹۹)

ب) تشکیل سنگ‌های صفراوی

د) آریتمی قلبی

الف) نفخ و یبوست

ج) هیپراوریسمی

الف ب ج د

درمان‌های ترکیبی

- ۱- از آنجایی که رزین‌ها با جذب برخی از مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز (پراواستاتین، آتورواستاتین و فلوواستاتین) تداخل می‌کنند، باید حداقل ۱ تا ۴ ساعت بعد از مصرف رزین‌ها، این داروها را تجویز نمود.
- ۲- ترکیب مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز با فیبرات‌ها یا نیاسین، ریسک میوپاتی را افزایش می‌دهد.

داروهایی که فقط برای هیپرکلسترومی فامیلیال هموزیگوت مصرف می‌شوند

لومیتاپید (Lomitapide)

● مکانیسم عمل: این دارو مهارکننده MTP است. MTP، پروتئین میکروزومال انتقال‌دهنده تری‌گلیسرید است؛ MTP، نقش مهمی در وارد کردن تری‌گلیسرید به VLDL در کبد و به شیلومیکرون در روده دارد. مهار MTP موجب کاهش ترشح VLDL از کبد و در نتیجه کاهش LDL پلاسما می‌شود.

● عوارض جانبی: این دارو موجب تجمع تری‌گلیسرید در کبد و بالا رفتن ترانس آمینازها می‌شود.

میپومرسن (Mipomersen)

● مکانیسم عمل: یک اولیگونوکلوئوتید آنتی‌سنس بوده که apoB-100 را (به ویژه در کبد) هدف قرار می‌دهد.

عوارض جانبی

۱- واکنش خفیف تا متوسط محل تزریق

۲- علائم شبه آنفلوانزا

مهارکننده‌های PCSK9

● مکانیسم عمل: این داروها، آنتی‌بادی‌های انسانی علیه PCSK9 هستند. عملکرد PCSK9، انتقال رسپتورهای LDL به لیزوزوم است.

● انواع: دو داروی این گروه عبارتند از:

۱- اولوکوماب (Evolocumab)

۲- ایروکوماب (Alirocumab)

● اثرات: کاهش LDL تا ۷۰٪

عوارض جانبی

۱- واکنش در محل تزریق

۲- علائم تنفسی فوقانی و شبه آنفلوانزا

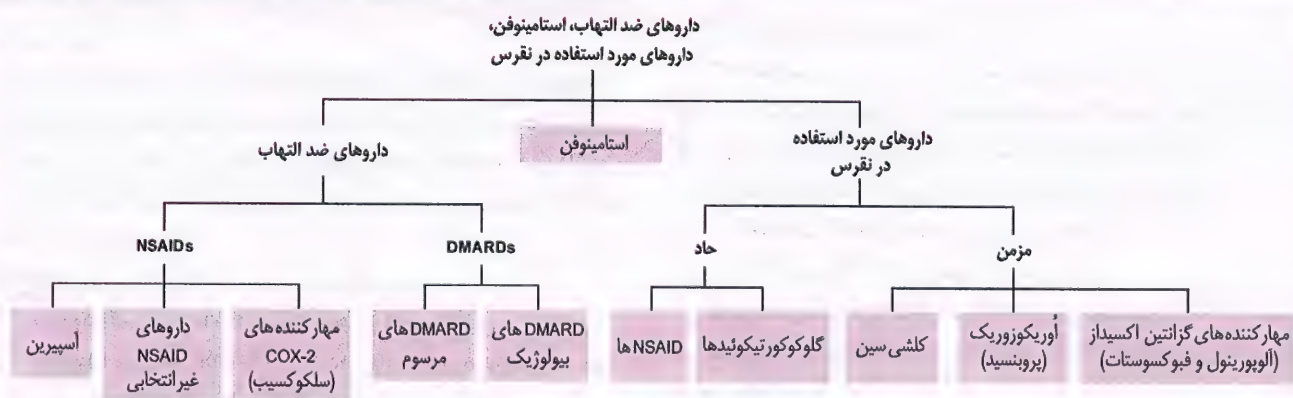
! توجه این داروها بسیار گران‌قیمت بوده و به علت نقش PCSK9 در فیزیولوژی سلولی، باید با احتیاط استفاده شوند.

درصد سؤالات فصل ۱۷ در ۲۰ سال اخیر: ۴/۳۱٪

مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

- ۱- عوارض مهارکننده‌های انتخابی COX-2، ۲- عوارض آسپیرین، ۳- اثرات استامینوفن، ۴- مهارکننده‌های گزانتین اکسیداز، ۵- درمان حمله حاد نقرس، ۶- داروهای اوریکوزوریک

Preview



مکانیسم عمل

● **آنزیم سیکلواکسیژناز:** سیکلواکسیژناز آنزیمی است که اسید آراشیدونیک را به پیش‌سازهای اندوپروکساید پروستاگلندین‌ها تبدیل می‌کند. آنزیم سیکلواکسیژناز دارای دو نوع ایزوform است:

- ۱- آنزیم COX-1: در سلول‌های غیرالتهابی بیان می‌شود.
- ۲- آنزیم COX-2: در لنفوسیت‌ها، PMN‌ها و سلول‌های التهابی فعال شده، بیان می‌شود.

● **تفاوت NSAID های غیرانتخابی و مهارکننده‌های COX-2:** آسپیرین و NSAID های غیرانتخابی هر دو ایزوform COX را مهار می‌کنند و تولید پروستاگلندین و ترومبوکسان را در کل بدن کاهش می‌دهند. در نتیجه هم پروستاگلندین‌های لازم جهت عملکرد طبیعی سلول‌ها (به خصوص در دستگاه گوارش) و هم پروستاگلندین‌های مؤثر در التهاب را کاهش می‌دهند ولیکن مهارکننده‌های انتخابی COX-2 اثر کمتری بر پروستاگلندین‌های لازم جهت عملکرد طبیعی سلول‌ها دارند.

● **تفاوت آسپیرین با سایر NSAID ها:** تفاوت اصلی مکانیسم عمل آسپیرین با NSAID، این است که آسپیرین سیکلواکسیژناز را به طور غیرقابل

آسپیرین و NSAID های غیرانتخابی

طبقه بندی

● **آسپیرین و NSAID ها:** آسپیرین (اسید استیل سالیسیلیک)، سالیسیلات‌ها و داروهای NSAID به طور شایع در درمان درد، التهاب و تب به کار می‌روند.

۱- ایبوپروفن و ناپروکسن اثر متوسطی دارند.

۲- ایندومتاسین اثر ضدالتهابی قوی‌تری دارد.

۳- کتورولاک دارای اثر آنالژزیک قوی‌تری است.

● **یادآوری** ایندومتاسین اثر ضدالتهاب بیش‌تر و کتورولاک اثر ضد درد بیشتری دارد.

● **داروهای مهارکننده COX-2:** سلکوکسیب اولین مهارکننده بوده سیکلواکسیژناز ۲ (COX-2) و عوارض گوارشی کمتری دارد. متأسفانه، مهارکننده‌های بسیار انتخابی COX-2، حوادث ترومبوتیک قلبی-عروقی را نسبت به داروهای غیرانتخابی افزایش می‌دهند.

(ج) احتمال وقوع کانسر کولون را کاهش می دهد.
(د) مولکول هدف را به صورت برگشت ناپذیر مهار می کند.

الف ب ج د

مثال کدامیک از داروهای NSAID زیر دارای طولانی ترین نیمه عمر بوده و تجویز روزی یک بار آن کافی می باشد؟

(پراوترنی / سفند ۹۳ - قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])

الف) پیروکسیکام
ب) دیکلوفناک
ج) ایندومتاسین
د) سلکوکسیب

الف ب ج د



عوارض

آسپیرین

● دوزهای ضدالتهابی

۱- شایع ترین عارضه جانبی آسپیرین در دوز ضدالتهابی، اختلالات گوارشی هستند.

۲- طولانی شدن زمان BT

۳- حساسیت بیش از حد به آسپیرین (به ویژه در همراهی با پولیپ بینی) به علت تولید بیش از حد لکوترین ها، موجب آسم می شود. این افزایش حساسیت به آسپیرین، مانع از درمان با سایر NSAID ها می شود.

۴- مصرف درازمدت آسپیرین می تواند موجب عوارض زیر شود:

الف) زخم گوارشی و خونریزی گوارشی فوقانی

ب) نارسایی حاد کلیه و نفریت بینایی

● دوزهای بالا: وزوز گوش، سرگیجه، هیپرونتیلیسیون و آلکالوز تنفسی

● دوزهای بسیار بالا: اسیدوز متابولیک، دهیدراتاسیون، هیپرترمی، کلاپس، کوما و مرگ

● سندرم ری (Reye): در کودکانی که در هنگام عفونت های ویروسی، آسپیرین مصرف می کنند، ریسک ایجاد سندرم ری (دژنراسانس سریع کبد و آنسفالوپاتی) وجود دارد.

★ **نکته** آسپیرین نباید در نقرس استفاده شود زیرا ترشح کلیوی اسیداوریک را کاهش می دهد.

★ **نکته** مسمومیت با سالیسیلات ها موجب هیپرترمی می شود و نه هیپوترمی.

★ **توجه** برای مسمومیت با آسپیرین، آنتی دوتی وجود ندارد.

NSAID های غیرانتخابی

● عوارض گوارشی: این داروها مانند آسپیرین می توانند اختلالات قابل توجه گوارشی ایجاد کنند ولی بروز این اختلالات کمتر از آسپیرین است.

● آسیب کلیوی: این داروها ممکن است موجب آسیب کلیوی شوند، (به ویژه در افراد مبتلا به آسیب کلیوی) شوند. دفع این داروها از طریق کلیه صورت می گیرد. بنابراین آسیب های کلیوی می تواند موجب افزایش غلظت سرمی آنها شود.

★ **نکته ای بسیار مهم** تجویز کتورولاک وریدی به علت عوارض گوارشی و آسیب های کلیوی باید به ۷۲ ساعت محدود شود.

● عوارض هماتولوژیک: مصرف ایندومتاسین گاهی موجب واکنش های هماتولوژیک خطرناکی می شود.

برگشت مهار می کند در حالی که مهار داروهای جدیدتر، برگشت پذیر است. بنابراین اثر ضدپلاکتی آسپیرین، طولانی تر است.

اثرات

۱- مشتقات اسید آراشیدونیک، مدیاتورهای مهم التهاب هستند. مهارکننده های سیکلواکسیژناز، التهاب را کاهش می دهند ولی هیچ اثری بر آسیب بافتی زمینه ای و واکنش های ایمنولوژیک ندارند.

۲- مهارکننده های سیکلواکسیژناز تولید پروستاگلندین های محرک تب را در CNS سرکوب می کنند؛ به همین دلیل ضدتب هستند.

۳- مکانیسم ضددرد این داروها نامشخص بوده، اگر چه فعال شدن حس گرهای محیطی درد به علت کاهش پروستاگلندین ها در بافت صدمه دیده کاهش می یابد.

۴- مهار سیکلواکسیژناز با تداخل در عملکرد هموستاتیک پروستاگلندین ها ممکن است موجب عوارض زیر شوند:

الف) کاهش محافظت از دستگاه گوارش

ب) کاهش عملکرد خود تنظیمی کلیه

فارماکوکینتیک و کاربرد بالینی

● **آسپیرین:** آسپیرین به آسانی جذب شده و در خون و بافت ها به استات و سالیسیلیک اسید، هیدرولیز می شود. دفع آسپیرین کلیوی بوده و به صورت زیر است:

۱- در دوزهای پائین، سالیسیلات حذف نوع اول (هرچه غلظت دارو بیشتر باشد، مقدار داروی حذف شده بیشتر است) داشته و نیمه عمر آن ۳ تا ۵ ساعت است.

۲- در دوزهای بالا، سالیسیلات حذف نوبت صفر (Zero-order) داشته و سرعت حذف به غلظت آن بستگی ندارد. در این حالت، نیمه عمر، ۱۵ ساعت یا بیشتر خواهد بود.

★ **توجه** آسپیرین دارای ۳ محدوده دوز درمانی است:

۱- محدوده کم (زیر ۳۰۰ mg در روز): کاهش تجمع پلاکتی

۲- محدوده متوسط (۲۴۰۰-۳۰۰۰ mg در روز): خواص ضددرد و ضدتب

۳- محدوده بالا (۴۰۰۰-۲۴۰۰۰ mg در روز): اثرات ضدالتهابی

● **داروهای NSAID:** داروهای NSAID جذب گوارشی خوبی دارند.

۱- نیمه عمر ایبوپروفن در حدود ۲ ساعت بوده و نسبتاً ایمن است.

۲- امکان استفاده با دفعات کمتر ناپروکسن و پیروکسیکام به علت نیمه عمر طولانی وجود دارد.

۳- NSAID ها برای درمان دردهای خفیف تا متوسط و به ویژه در التهاب اسکلتی - عضلانی در آرتریت و نقرس به کار می روند.

۴- داروهای NSAID در درمان دیسمنوره، سردرد و بازماندن مجرای شریانی (PDA) به کار می روند.

۵- NSAID های غیرانتخابی ایجاد پولیپ در بیماران مبتلا به پولیپوز آدنوماتوز فامیلیال (FAP) را کاهش می دهند.

۶- مصرف طولانی مدت داروهای NSAID، خطر ایجاد کانسر کولون را کم می کنند.

۷- **کتورولاک**، یک داروی ضددرد سیستمیک (نه داروی ضدالتهاب) بوده و تنها داروی تزریقی از خانواده NSAID ها است.

■ **مثال** به چه علت آسپیرین از سایر داروهای NSAID متمایز است؟

(پراوترنی / شهرپور ۹۳ - قطب ۲ کشوری [دانشگاه تبریز])

الف) به صورت انتخابی آنزیم COX-3 را مهار می کند.

ب) دوز متوسط آن از حملات نقرسی جلوگیری می کند.



شکل ۱-۷. مقایسه عملکرد داروهای NSAID با استامینوفن

مثال کدامیک از عملکردهای زیر مربوط به استامینوفن است؟

(پراترنی - شهریور ۱۴۰۰)

- (الف) کاهش التهاب و تب
(ب) کاهش التهاب و درد
(ج) کاهش تب و درد
(د) کاهش عملکرد پلاکتی

الف ب ج د

مثال ان استیل سیستین (NAC) در مسمومیت با کدام داروی زیر به

(پراترنی - اسفند ۸۵)

- (الف) آسپرین
(ب) مورفین
(ج) ایبوپروفن
(د) استامینوفن

الف ب ج د

مثال بیماری ۱۸ ساله به دلیل مسمومیت با استامینوفن فوت کرده

است. به نظر شما محتمل ترین علت مرگ وی چه بوده است؟

(پراترنی شهریور ۹۴ - قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])

- (الف) آریتمی قلبی
(ب) ادم ریوی غیرکاردیوژنیک
(ج) نارسایی کبد
(د) ایست تنفسی

الف ب ج د

مهارکننده های انتخابی COX-2

● **عوارض گوارشی:** این داروها شامل Celecoxib، Rofecoxib و Valdecoxib، ریسک ایجاد عوارض گوارشی مانند زخم معده و خونریزی گوارشی را کم می کنند.

● **آسیب کلیوی:** ریسک آسیب کلیوی در مهارکننده های انتخابی COX-2 مشابه مهارکننده های غیرانتخابی COX است.

● **افزایش خطر MI و سکته مغزی:** مهارکننده های بسیار انتخابی COX-2 مانند Rofecoxib و Valdecoxib با افزایش خطر MI و سکته مغزی همراه هستند (۱۰۰٪ امتحانی). مهارکننده های انتخابی COX-2، ریسک ترومبوز شریانی را بالا می برند که به علت اثر مهارتی بیشتر بر روی پروستاگلندین اندوتلیال (PGI2) است تا بر روی ترومبوکسان (TXA2).

مثال بروز سندرم رای از عوارض کدام داروی زیر است؟

(پراترنی - اسفند ۷۸)

- (الف) استامینوفن
(ب) ناپروکسن
(ج) فنیل بوتازول
(د) آسپرین

الف ب ج د

مثال کدام داروی ضدالتهاب، در بیمار مرد ۵۹ ساله مبتلا به آرتریت

روماتوئید که مبتلا به بیماری ایسکمیک قلب است، منع مصرف دارد؟

(پراترنی - شهریور ۱۴۰۱)

- (الف) Ketoprofen
(ب) Piroxicam
(ج) Diclofenac
(د) Rofecoxib

الف ب ج د

استامینوفن

■ **مکانیسم اثر:** مکانیسم اثر ضد درد استامینوفن نامعلوم است. این دارو، مهارکننده ضعیف COX-1 و COX-2 در بافت های محیطی است. استامینوفن ممکن است یک آئزیم سوّم (COX-3) را در CNS مهار کند.

■ **اثرات:** استامینوفن یک داروی ضد درد و ضد تب بوده ولی اثر ضدالتهابی و ضدپلاکتی ندارد (شکل ۱-۱۷).

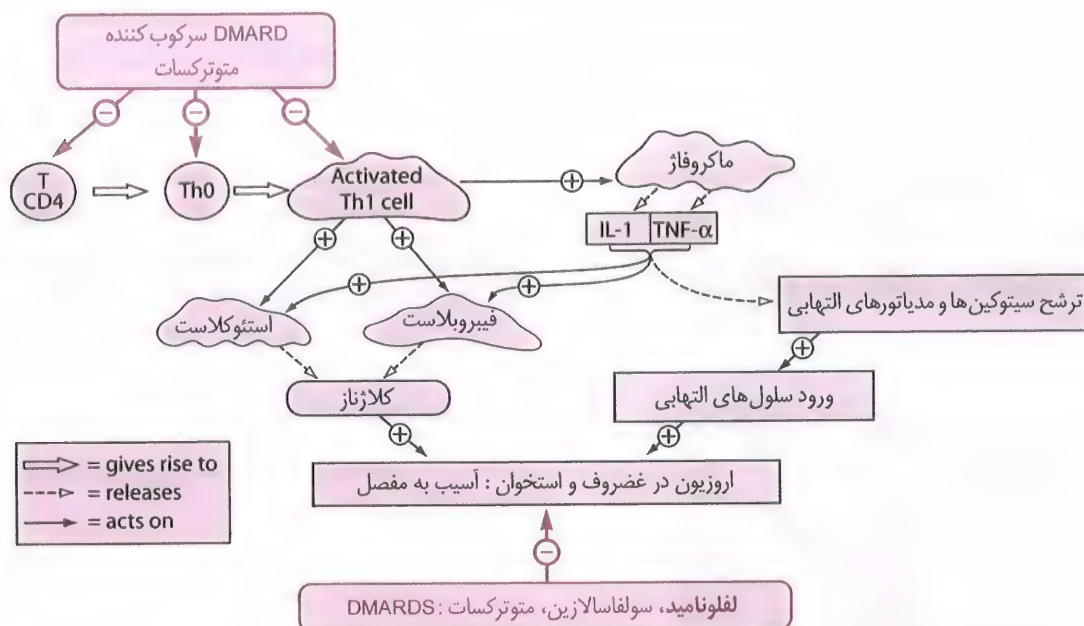
■ **فارماکوکینتیک:** استامینوفن جذب خوراکی خوبی داشته و متابولیسم آن کبدی است. نیمه عمر آن در افراد با عملکرد طبیعی کبد، ۲ تا ۳ ساعت است. درگیری کلیوی در نیمه عمر استامینوفن تأثیری ندارد.

■ **کاربرد بالینی:** اندیکاسیون های مصرف استامینوفن همان موارد مصرف آسپرین با دوز متوسط است. مهم ترین کاربردهای استامینوفن، عبارتند از:

۱- عفونت های ویروسی (به ویژه در کودکان)

۲- عدم تحمل به آسپرین

■ **عوارض:** در مبتلایان به بیماری های کبدی و در استفاده از دوزهای بسیار بالا، استامینوفن یک هپاتوتوکسین بسیار خطرناک است. مسمومیت با استامینوفن هنگامی رخ می دهد که واکنش های فاز II کتزوگاسیون (استات و گلوکونید) وجود نداشته باشند. در افرادی که به طور مستمر که ۳ یا بیشتر Drink در روز الکل مصرف می کنند، در معرض خطر هپاتوتوکسیسیته ناشی از استامینوفن هستند. درمان مسمومیت با استامینوفن به کمک N- استیل سیستین است.



شکل ۲-۱۷. داروهای DMARD با کاهش تعداد سلول های ایمنی عمل می کنند.

● **آنتاگونیست رسپتور اینترلوکین ۱: Anakinra**، یک آنتاگونیست نوترکیب انسانی رسپتور اینترلوکین ۱ است که در درمان آرتریت روماتوئید به کار برده می شود.

□ **اثرات:** برای ایجاد اثرات این داروها چند ماه زمان لازم است. این عوامل ممکن است تخریب زمینه ای مفصل در آرتریت روماتوئید را کند یا متوقف کنند.

□ کاربردهای بالینی

۱- در مبتلایان به آرتریت روماتوئید متوسط تا شدید از داروهای ضدالتهابی تعدیل کننده بیماری (DMARDs) به ویژه دوز کم متوترکسات استفاده می کنند.

۲- در سایر بیماری های روماتیسمی هم می توان از این داروها استفاده نمود.

□ فارماکوکینتیک

۱- متوترکسات، هیدروکسی کلروکین، پنی سیلامین، سولفاسالازین، سیکلوسپورین و لفلونامید به صورت خوراکی استفاده می شوند.

۲- ترکیبات طلا هم به صورت تزریقی (سدیم تیوماتالات طلا و اوروتیوگلوز) و هم به صورت خوراکی (اورانوفین) موجود هستند ولیکن به ندرت استفاده می شوند.

۳- مهارکننده های $TNF-\alpha$ به صورت تزریقی مصرف می شوند.

□ **عوارض:** تمام داروهای DMARD می توانند سسل را فعال کرده و توکسیسیته شدیدی ایجاد کنند؛ لذا مانیتورینگ دقیق ضروری است. عوارض این داروها در جدول ۱-۱۷ آورده شده اند.

□ **مثال** کدامیک از داروهای زیر آنتاگونیست TNF است؟

(پره تست کاتزونگ - ترور)

الف) Sulfasalazine (ب)

ج) Phenylbutazone (د)

الف) Cyclosporine

ج) Etanercept

الف) ب) ج) د)

داروهای ضد روماتوئید تعدیل کننده بیماری (DMARDs)

□ **تعریف:** به این داروها، داروهای تعدیل کننده بیماری یا DMARDs گفته می شود، به این دلیل که روند آسیب مفصلی را آهسته تر کرده یا حتی بهتر می کنند. این اثر در NSAIDها مشاهده نمی شود. علت اینکه این داروها را دارای اثر آهسته در نظر می گیرند، این است که ظاهر شدن اثرات مفید آنها ۶ هفته تا ۶ ماه طول می کشد.

★ **نکته** کورتیکواستروئیدها را به عنوان داروهای ضدالتهابی با سرعت اثر متوسط در نظر می گیرند، زیرا اثرشان کُندتر از NSAIDها و سریع تر از DMARDs است. مصرف طولانی مدت کورتیکواستروئیدها می تواند موجب عوارض زیادی شود به همین دلیل کورتیکواستروئیدها تنها برای کنترل موقت موارد شدید بیماری، به کار می روند.

□ مکانیسم عمل

● **داروهای سیتوتوکسیک:** داروهای سیتوتوکسیک مانند متوترکسات با کاهش تعداد سلول های ایمنی عمل می کنند. بسیاری از این داروها جهت درمان کانسر به کار می روند (شکل ۲-۱۷).

● **تداخل با فعالیت لنفوسیت های T:** سولفاسالازین، هیدروکسی کلروکین، سیکلوسپورین، لفلونامید، مایکوفنولات موفتیل و آباتاسپت، با فعالیت لنفوسیت های T تداخل می کنند.

● **تداخل با فعالیت لنفوسیت های B:** ریتوکسیماب با فعالیت لنفوسیت های B تداخل می کند.

● **تداخل با عملکرد ماکروفاژها:** ترکیبات طلا با عملکرد ماکروفاژها تداخل می کنند.

● **مهار $TNF-\alpha$:** داروهایی که عملکرد $TNF-\alpha$ را مهار می کنند مانند Adalimumab, Infliximab و اتانرسپت در درمان آرتریت روماتوئید، مؤثر هستند.

جدول ۱۷-۱. مشخصات داروهای DMARDS

دارو	سایر مصارف بالینی	عوارض وقتی جهت آرتریت روماتوئید به کار روند
Abatacept (تعدیل کننده سلول های T)	-	عفونت، تشدید و شعله وری COPD، واکنش افزایش حساسیت
داروهای Anti-IL-1 (آناکینرا، ریلوناسیت و کاناکینوماب)	-	واکنش در محل تزریق، عفونت و نوتروپنی
داروهای Anti-IL-6 (Tocilizumab)	-	عفونت راه های هوایی فوقانی، سردرد، هیپرتانسیون و افزایش آنزیم های کبدی
داروهای ضد TNF (infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumal, golimumab)	بیماری های التهابی روده (IBD) و سایر بیماری های روماتولوژیک	عفونت، لنفوم، هپاتوتوکسیسیته، اثرات هماتولوژیک، واکنش های افزایش حساسیت، توکسیسیته قلبی - عروقی
بلیوماب (مهارکننده محرک های لنفوسیت B)	لویوس	تهوع، اسهال و عفونت مجاری تنفسی
سیکلوسپورین	پیوند بافتی	نفروتوکسیسیته، هیپرتانسیون، سمیت کبدی
ترکیبات طلا	-	عوارض جانبی بسیار شامل اسهال، درماتیت، اختلالات هماتولوژیک
هیدروکسی کلروکین، کلروکین	ضد مالاریا	راش، اختلالات گوارشی، میوپاتی، نوروپاتی، عوارض چشمی
لفلونامید	-	تراتوژن، هپاتوتوکسیسیته، اختلالات گوارشی، واکنش پوستی
متوترکسات	ضد سرطان	تهوع، زخم های مخاطی، عوارض خونی، هپاتوتوکسیسیته، تراتوژنیک
پنی سیلین	داروی شلاتور	عوارض جانبی بسیار شامل پروتئینوری، درماتیت، اختلالات گوارشی، اختلالات هماتولوژیک
ریتوکسیماب	لنفوم غیر هوچکین	واکنش به تزریق، راش، عفونت، توکسیسیته قلبی
سولفاسالازین	بیماری های التهابی روده	راش، اختلالات گوارشی، سرگیجه، سردرد، لکوپنی
توفاسیتینیب (مهارکننده Janus Kinase)	-	عفونت، نوتروپنی، آئمی و افزایش HDL و LDL

کاربردهای بالینی

● **درمان آرتریت حاد نقرسی:** در آرتریت حاد نقرسی معمولاً از داروهای NSAID یا گلوکوکورتیکوئیدها استفاده می شود. در صورت مصرف کلشی سین برای کنترل آرتریت حاد نقرسی، دوزهای لازم برای کنترل بیماری موجب اختلالات گوارشی شدید (به ویژه اسهال)، می شوند.

کاربردهای کلشی سین

- ۱- در بیمارانی که سابقه حملات حاد نقرسی راجعه دارند از دوز پائین کلشی سین جهت پیشگیری استفاده می شود.
- ۲- کلشی سین در درمان تب مدیترانه ای فامیلیال (یک بیماری با علت نامعلوم که با تب، هپاتیت، پریتونیت، پلوریت، آرتریت و برخی اوقات آمیلوئیدوز تظاهر می یابد) به کار برده می شود.

عوارض

● داروهای NSAID

- ۱- داروهای NSAID می توانند موجب آسیب کلیوی شوند.
 - ۲- ایندومتاسین می تواند موجب سرکوب مغز استخوان شود.
- **گلوکوکورتیکوئیدها:** این داروها می توانند موجب تغییرات رفتاری و اختلال در کنترل گلوکز شوند.

- **کلشی سین:** چون کلشی سین موجب آسیب شدید به کلیه و کبد می شود، دوز آن باید محدود و به دقت مانیتور شود. مسمومیت با کلشی سین اغلب کشنده است.

■ **مثال** کدامیک از داروهای NSAID زیر در حمله حاد نقرس بیشترین اثر بخشی را دارد؟

(پراترینی - شهریور ۸۰)

(ب) ایبوپروفن

(الف) آسپیرین

(د) فناسیتین

(ج) ایندومتاسین

(الف) (ب) (ج) (د)

داروهای مورد استفاده در نقرس

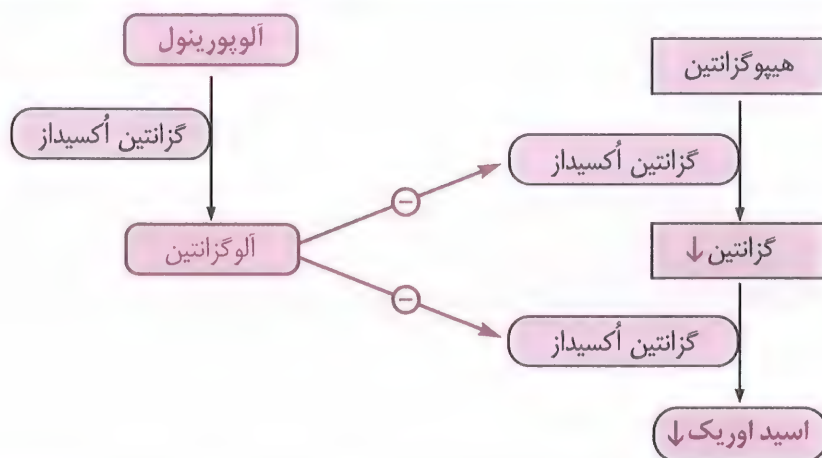
نقرس با افزایش اسید اوریک سرم مرتبط است. حمله حاد نقرسی با ایجاد التهاب در مفاصل به علت رسوب کریستال های اسید اوریک ایجاد می شود. روش های درمانی نقرس، عبارتند از:

- کاهش التهاب در طی حمله حاد: کلشی سین، NSAID و کورتیکواستروئید
- افزایش دفع کلیوی اسید اوریک: داروهای اوریکوزاوریک شامل پروبنسید و سولفین پیرازون
- کاهش تبدیل پورین به اسید اوریک: داروهای مهارکننده گزانتین اکسیداز شامل آلپورینول و فبوساستات

داروهای ضد التهابی

■ **داروهای NSAID:** داروهای NSAID مانند ایندومتاسین جهت کاهش التهاب ناشی از نقرس مفید هستند. داروهای NSAID با دو مکانیسم زیر اثر می کنند:

- ۱- کاهش تولید پروستاگلندین ها
 - ۲- مهار فاگوسیتوز کریستال های اورات توسط ماکروفاژها
- **کلشی سین:** کلشی سین یک مهارکننده انتخابی فعالیت میکروتوبول ها بوده که مهاجرت لکوسیت ها و فاگوسیتوز آنها را کاهش می دهد. کلشی سین همچنین ممکن است تولید لکوترین B₄ و تشکیل رادیکال های آزاد را کاهش دهد.
- **فارماکوکینتیک:** ایندومتاسین، برخی از گلوکوکورتیکوئیدها و کلشی سین به صورت خوراکی مصرف می شوند ولی فرآورده های تزریقی گلوکوکورتیکوئیدها و کلشی سین نیز موجود هستند.



شکل ۳-۱۷. آلوپورینول با مهار گزانترین اکسیداز تولید اسید اوریک را کاهش می‌دهد.

مثال کدام داروی ضد نقرس می‌تواند در مراحل اولیه درمان موجب

ایجاد حمله حاد نقرس شود؟

(پارتنری شهریور ۹۴ - قطب ۳ کشوری [دانشگاه کرمانشاه و همدان])

(ب) سولفین پیرازون

(الف) ایندومتاسین

(د) کلشی سین

(ج) آلوپورینول

(الف) ب ج د

مثال کدامیک از داروهای زیر که در درمان نقرس کاربرد دارد، از طریق اثر

بر روی میکروتوبول‌های سلول‌های التهابی عمل می‌کند؟

(دستبازی - فروردین ۹۱)

(ب) آلوپورینول

(الف) ایندومتاسین

(د) پروبنسید

(ج) کلشی سین

(الف) ب ج د

مهارکننده‌های گزانترین اکسیداز

انواع: آلوپورینول، فبوکسوستات

مکانیسم عمل: با مهار گزانترین اکسیداز که هیپوگزانتین را به گزانترین و

گزانترین را به اسید اوریک تبدیل می‌کند، می‌توان ساخت اسید اوریک را کاهش داد (شکل ۳-۱۷).

● **آلوپورینول:** آلوپورینول توسط گزانترین اکسیداز به اکسی پورینول (آلوگزانتین) تبدیل می‌شود. آلوگزانتین مهارکننده غیرقابل برگشت آنزیم گزانترین اکسیداز است.

● **فبوکسوستات:** فبوکسوستات یک مهارکننده غیرپورینی گزانترین اکسیداز است که انتخابی‌تر از آلوپورینول و آلوگزانتین بوده و سایر آنزیم‌های دخیل در متابولیسم پورین و پیریمیدین را مهار می‌کند. فبوکسوستات در کاهش اسید اوریک سرم مؤثرتر از آلوپورینول است.

● **اثرات:** مهار گزانترین اکسیداز، میزان گزانترین و هیپوگزانتین را افزایش داده و میزان اسید اوریک را کم می‌کند. بنابراین از آنجایی که گزانترین و هیپوگزانتین محلول‌تر از اسید اوریک می‌باشند، تشکیل کریستال‌های اسید اوریک در مفاصل و بافت‌ها کاهش می‌یابد.

● **کاربردهای بالینی:** مهارکننده‌های گزانترین اکسیداز به صورت خوراکی در درمان نقرس مزمن به کار می‌روند. این داروها مانند داروهای اوریکوزوریک ۱ تا ۲ هفته پس از حمله حاد آرتریت نقرسی به همراه کلشی سین یا یک NSAID جهت پیشگیری از حمله حاد آغاز می‌شوند.

● **نکته‌ای بسیار مهم:** در هنگامی شیمی‌درمانی سرطان، برای کاهش تشکیل اسید اوریک از سلول‌های مرده نئوپلاستیک، آلوپورینول تجویز می‌شود.

داروهای اوریکوزوریک

انواع: سولفین پیرازون، پروبنسید

مکانیسم عمل: به طور طبیعی بیش از ۹۰٪ اسید اوریک فیلتر شده

در کلیه در توبول‌های پروگزیمال بازجذب می‌شود. داروهای اوریکوزوریک اسیدهای ضعیفی هستند که با اسید اوریک برای بازجذب رقابت می‌کنند. برعکس، دوز پائین این داروها، بر سر ترشح به داخل توبول‌ها با اسید اوریک رقابت کرده و سبب افزایش غلظت اسید اوریک پلاسما می‌شود.

● **کاربرد بالینی:** داروهای اوریکوزوریک به صورت خوراکی در درمان نقرس مزمن استفاده می‌شوند.

● **نکته:** داروهای اوریکوزوریک در درمان آرتریت حاد نقرسی ارزشی ندارند (۱۰۰٪ امتحانی).

● **عوارض:** داروهای اوریکوزوریک در ابتدای عملکرد خود موجب مستعد شدن فرد به آرتریت حاد نقرسی می‌شوند، لذا باید به طور همزمان کلشی سین یا ایندومتاسین تجویز شود.

● **تداخلات دارویی**

۱- داروهای اوریکوزوریک ترشح تعداد زیادی از اسیدهای ضعیف مثل بنی‌سیلین و متوترکسات را مهار می‌کنند.

۲- چون داروهای اوریکوزوریک، سولفونامیدی هستند ممکن است مانند سایر داروهای سولفونامیدی (مثل دیورتیک‌ها، آنتی‌بیوتیک‌ها و داروهای کاهش دهنده قند خون) حساسیت ایجاد می‌کنند.

عوارض

• آلوپورینول

۱- ناراحتی گوارشی و راش

۲- به ندرت نوریت محیطی، واسکولیت یا اختلال مغز استخوان (آنمی

آپلاستیک)

• **فیوکسوستات**: اختلال عملکرد کبدی، سردرد و ناراحتی گوارشی• **تداخلات دارویی**: آلوپورینول متابولیسم مرکاپتوپورین و آزاتیوپورین را

مهار می کند.

مثال کدامیک از داروهای زیر با مهار آنزیم گزانتین اکسیداز در درمان

نقرس مؤثر است؟ (PHD فارماکولوژی)

(ب) پروبنسید

(الف) کلشی سین

(د) فیوکسوستات

(ج) سولفین پیرازون

الف ب ج د

اوریکاز

• **مکانیسم عمل**: پگلوTIKاز یک اوریکاز نو ترکیب پستانداران است که در

انسان وجود ندارد. این آنزیم اسید اوریک را به آلانتوئین که محلول در آب است، تبدیل کرده که قابل دفع به وسیله کلیه می باشد.

• **اثرات**: یک دوز وریدی پگلوTIKاز، سطح اورات را طی ۲۴ تا ۷۲ ساعت

کاهش می دهد.

• **کاربرد بالینی**: پگلوTIKاز برای درمان نقرس مزمن مقاوم به درمان تأیید

شده است.

• **عوارض جانبی**: در طول درمان با پگلوTIKاز، به ویژه ۳ تا ۶ ماه اول

ممکن است بیماری نقرس شعله ور شود و پروفیلاکسی با NSAID ها یا کلشی سین لازم است.

PLUS

Next Level

یادم باشد که

GUIDELINE & BOOK REVIEW

۱- آسپرین برخلاف سایر داروهای NSAID، سیکلواکسیژناز را به صورت غیر قابل برگشت مهار می کند (۱۰۰٪ امتحانی).

۲- به علت نیمه عمر طولانی ناپروکسن و پیروکسیکام می توان از آنها به دفعات کمتر استفاده کرد.

۳- مصرف طولانی مدت داروهای NSAID، ریسک کانسروکولون را کاهش می دهد.

۴- تنها داروی NSAID تزریقی، کتورولاک است. مهمترین کاربرد این دارو تسکین درد پس از جراحی است.

۵- حساسیت بیش از حد به آسپرین (به ویژه در همراهی با پولیپ بینی) به علت تولید بیش از حد لکوترین ها، موجب آسم می شود.

۶- علائم مسمومیت با آسپرین عبارتند از: اسیدوز متابولیک، هیپرترمی و کوما

۷- در کودکانی که در هنگام عفونت ویروسی، آسپرین مصرف می کنند، ریسک ایجاد سندرم ری (دژنراسانس سریع کبد و آنسفالوپاتی) افزایش می یابد.

۸- سلکوکسیب یک مهارکننده انتخابی COX-2 است که عوارض گوارشی آن کمتر از NSAID های غیر انتخابی است ولی عوارض قلبی-عروقی زیادی دارد. لذا در بیمارانی که سابقه بیماری قلبی و به ویژه انفارکتوس میوکارد (MI) دارند، نباید از سلکوکسیب استفاده نمود (۱۰۰٪ امتحانی).

۹- مهارکننده های انتخابی COX-2، ریسک ترومبوز شریانی را بالا می برند.

۱۰- استامینوفن یک داروی ضددرد و ضدتب بوده ولی اثر ضدالتهابی و ضدپلاکتی ندارد (۱۰۰٪ امتحانی).

۱۱- استامینوفن در دوز بالا موجب نارسایی فولمینانت کبدی می شود که علت آن اثر آنزیم سیتوکروم P450 کبدی است. لذا مهم ترین علت مرگ در مسمومیت با استامینوفن، نارسایی فولمینانت کبدی می باشد.

۱۲- بهتر است حمله حاد نقرس با کورتیکواستروئید یا ایندومتاسین درمان شود، چرا که دوزهای بالای کلشی سین موجب اسهال شدید می شود.

۱۳- آلوپورینول تولید اسید اوریک را کاهش می دهد. پروبنسید دفع کلیوی اسید اوریک را بالا می برند. کلشی سین و هیدروکسی کلروکین بر روی متابولیسم اسید اوریک اثری ندارند.

۱۴- پروبنسید سرعت کلیرانس متوترکسات را کاهش می دهد.

۱۵- آسپرین دفع کلیوی اسید اوریک را کاهش می دهد و در نتیجه اسیداوریک خون را بالا می برد، لذا از آسپرین نباید در نقرس استفاده شود (۱۰۰٪ امتحانی).

۱۶- اتانرسپت (Etanercept) یک آنتاگونیست TNF است.



ارتباط با
مؤسسه فرهنگی
دکتر کامران احمدی

تهران، خیابان سهروردی شمالی، بالاتر از چهار راه مطهری
کوچه تهمتن، پلاک ۷، کد پستی: ۱۵۷۷۶۴۶۵۱۱

۸۸۵ ۳۰ ۱۲۴ • ۸۸۵ ۴۳ ۶۳۸
۸۸۷ ۵۹ ۲۷۷ • ۸۸۷ ۵۴ ۳۱۹

www.kaci.ir

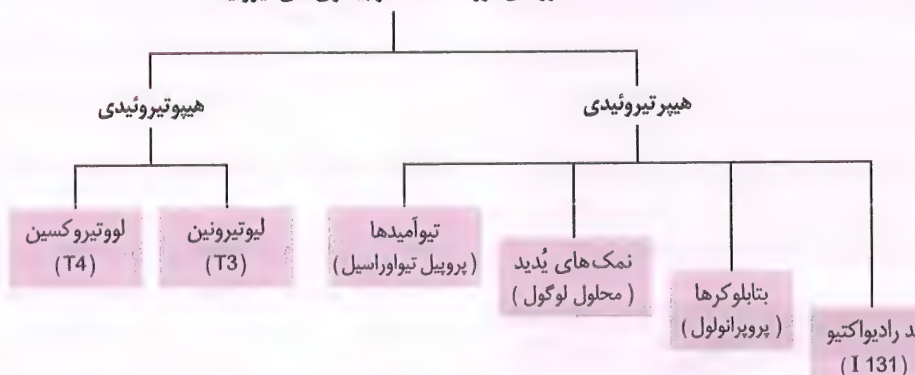
درصد سؤالات فصل ۱۸ در ۲۰ سال اخیر: ۱/۷۴٪

مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

۱- عوارض جانبی داروهای آنتی تیروئید، ۲- نقش بتابلوکرها در درمان تیروتوکسیکوز و طوفان تیروئیدی

Preview

داروهای مورد استفاده در بیماری‌های تیروئید



■ مکانیسم اثر T3 و T4: T3، ۱۰ برابر قوی‌تر از T4 است. چون T4 در سلول‌های هدف، کبد و کلیه‌ها به T3 تبدیل می‌شود، بیشترین اثرات T4 موجود در گردش به واسطه T3 است.

■ **کاربردهای بالینی:** درمان با هورمون تیروئید را می‌توان با T4 یا T3، انجام داد.

● **لووتیروکسین مصنوعی (T4):** در بیشتر موارد از لووتیروکسین مصنوعی (T4) استفاده می‌شود.

● **لیوتیرونین (T3):** لیوتیرونین (T3)، سریع‌تر اثر نموده ولی نیمه‌عمر آن کوتاه‌تر بوده و قیمت آن گران‌تر است.

■ **عوارض لووتیروکسین (T4):** در افراد زیر به‌علت حساسیت شدید قلب به T4، باید دوز شروع درمان پائین‌تر باشد:

۱- بیماران سالخورده‌ای که مبتلا به بیماری قلبی - عروقی هستند.

۲- مبتلایان به میکزدم طولانی مدت

هورمون‌های تیروئیدی

■ محصولات تیروئید

۱- تیروئید دو هورمون مهم به نام تیروکسین (T4) و تری‌یدوتیرونین (T3) ترشح می‌کند.

۲- تیروئید همچنین یک پپتید به نام کلسی‌تونین ترشح می‌کند که نقش مهمی در متابولیسم کلسیم دارد.

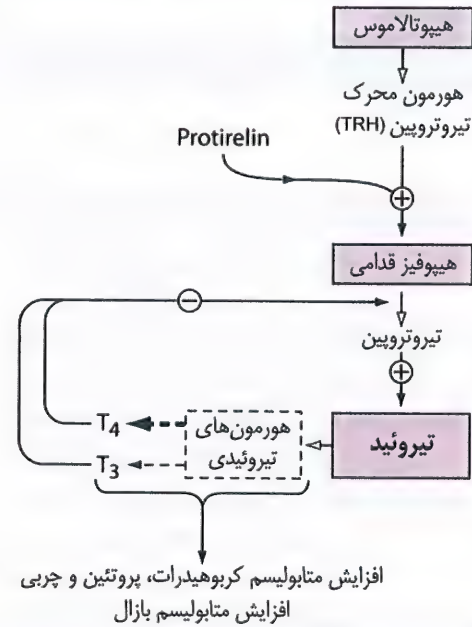
■ **گلوبولین متصل‌شونده به تیروکسین (TBG):** پس از تولید T3 و T4 در تیروئید و ترشح آن به خون، این هورمون‌ها توسط TBG که در کبد ساخته می‌شود، منتقل می‌شوند.

■ **تیروتروپین (TSH):** هیپوفیز با ترشح TSH (تیروتروپین)، عملکرد تیروئید را کنترل می‌کند. تیروتروپین (TSH)، جذب ید و تولید و ترشح هورمون‌های تیروئیدی را کنترل می‌کند. افزایش هورمون‌های تیروئیدی با اثر فیدبک منفی، ترشح TSH را کاهش می‌دهند (شکل ۱-۱۸).



جدول ۱۸-۱. تظاهرات بالینی هیپوتیروئیدی و تیروتوکسیکوز

تیروتوکسیکوز	هیپوتیروئیدی
صورت، دست‌ها و پوست رنگ پریده، سرد و پف کرده و مایل به زرد رنگ، ناخن‌ها و موهای شکننده	صورت، دست‌ها و پوست رنگ پریده، سرد و پف کرده و مایل به زرد رنگ، ناخن‌ها و موهای شکننده
احساس سرما	احساس سرما
برادیکاردی، کاهش حجم ضربه‌ای قلب، کاهش برون‌ده قلبی و کاهش فشار نبض	تاریکی، عدم تحمل گرما
پلورال افیوژن، هیپونتیلیتسیون، احتباس CO ₂ دیس پنه	برادیکاردی، کاهش حجم ضربه‌ای قلب، کاهش برون‌ده قلبی و کاهش فشار نبض
کاهش اشتها	کاهش اشتها
لترژی، کاهش ژنرالیزه فعالیت‌های ذهنی	کاهش اشتها
سفتی عضلات، کاهش رفلکس‌های تاندونی عمقی	لترژی، کاهش ژنرالیزه فعالیت‌های ذهنی
ناباروری، کاهش میل جنسی، ناتوانی جنسی، اولیگواسپرمی	سفتی عضلات، کاهش رفلکس‌های تاندونی عمقی
افزایش وزن	ناباروری، کاهش میل جنسی، ناتوانی جنسی، اولیگواسپرمی
افتادگی پلک‌ها	افزایش وزن
اگزوفتالمی (بیماری گریوز)	افتادگی پلک‌ها
	اگزوفتالمی (بیماری گریوز)



شکل ۱۸-۱. کنترل و فعالیت هورمون‌های تیروئید

مثال: در بیمار سالخورده‌ای که به مدت طولانی هیپوتیروئید بوده، برای جلوگیری از کدام عارضه باید لووتیروکسین (T₄) با دوز پائین شروع شود؟

(پروتست کاتزوزنگ - ترور)

- (الف) شعله‌وری اگزوفتالمی
(ب) تحریک قلب
(ج) تشنج
(د) نارسایی حاد کلیه

الف ب ج د

عوارض جانبی

- از عوارض شایع داروهای آنتی تیروئید، راش پوستی است.
- واکنش‌های شدید مثل واسکولیت، آگرانولوسیتوز، هیپوپروترومبینمی و نارسایی کبد نادر بوده و معمولاً برگشت پذیر هستند.

نمک‌های یدید و ید

انواع

- محلول لوگول (ید و یدید پتاسیم)
- محلول اشباع شده یدید پتاسیم

مکانیسم عمل: نمک‌های یدید، یدنیزه شدن تیروزین و ترشح هورمون‌های تیروئید را مهار می‌کنند. این داروها همچنین اندازه و واسکولاریته غده هیپریلاستیک تیروئید را کاهش می‌دهند.

شروع اثر: چون نمک‌های یدید علاوه بر مهار تولید هورمون‌های تیروئید، ترشح آنها را نیز سرکوب می‌کنند، شروع اثر آنها سریع بوده و در عرض ۲ تا ۷ روز رخ می‌دهد؛ ولی اثر آن به علت "پدیده فرار" غده تیروئید موقتی بوده و در حد چند هفته است.

اندیکاسیون‌ها

- درمان طوفان تیروئیدی
- آماده کردن مبتلایان به هیپرتیروئیدی برای عمل جراحی
- عوارض جانبی:** عوارض جانبی عبارتند از: راش، تب دارویی، طعم فلز در دهان، اختلالات خونریزی دهنده و به ندرت واکنش‌های آنافیلاکتیک
- ید رادیواکتیو:** ید ۱۳۱ توسط غده تیروئید برداشته شده و تغلیظ می‌شود، لذا می‌تواند بدون آسیب زدن به سایر بافت‌ها، موجب تخریب غده تیروئید شود.
- کاربرد بالینی:** برخلاف تیوآمیدها و نمک‌های ید، ید ۱۳۱ می‌تواند موجب درمان قطعی و دائمی تیروتوکسیکوز بدون جراحی شود.
- مصرف در حاملگی و شیردهی:** مصرف ید رادیواکتیو در زنان باردار یا شیرده کنترااندیکه است.

داروهای ضد تیروئیدی

تیوآمیدها

انواع: تیوآمیدها به شکل خوراکی تجویز شده و شامل پروپیل تیوآوراسیل (PTU) و متی‌مازول هستند.

مکانیسم عمل: تیوآمیدها ساخت هورمون‌های تیروئیدی را با مکانیسم‌های زیر مهار می‌کنند:

- بلوک واکنش‌های پراکسیداز
- جلوگیری از اضافه شدن ید به تیروزین موجود در تیروگلوبولین
- بلوک جفت شدن MIT و DIT
- پروپیل تیوآوراسیل و به میزان کمتر متی‌مازول، تبدیل محیطی T₄ به T₃ را کاهش می‌دهند.

شروع اثرات: تیوآمیدها، تولید هورمون‌های تیروئیدی را مهار می‌کنند و نه ترشح آنها، لذا شروع اثر آنها آهسته بوده و ۳ تا ۴ هفته طول می‌کشد.

داروی انتخابی: داروی انتخابی در هیپرتیروئیدی، متی‌مازول است، چرا که فقط یکبار در روز مصرف می‌شود.

مصرف در حاملگی: احتمال عبور پروپیل تیوآوراسیل (PTU) از جفت و ورود آن به شیر مادر کمتر از متی‌مازول است، به همین دلیل پروپیل تیوآوراسیل داروی انتخابی هیپرتیروئیدی در حاملگی و شیردهی است (۱۰۰٪ امتحانی).

PLUS

Next Level

یادم باشد که

- ۱- T3، ۱۰ برابر قوی تر از T4 است، چرا که T4 در سلول های هدف، کلیه و کبد به T3 تبدیل می شود.
- ۲- در افراد زیر به علت حساسیت شدید قلب به T4، باید دوز شروع درمان با لووتیروکسین با دوز پائین تر شروع شود:
 - (الف) بیماران سالخورده مبتلا به بیماری قلبی - عروقی
 - (ب) مبتلایان به میکروم طولانی مدت
- ۳- تیوآمیدها (پروپیل تیواوراسیل و متی مازول)، تولید هورمون های تیروئیدی را با مکانیسم های زیر مهار می کنند:
 - (الف) بلوک واکنش های پراکسیداز
 - (ب) جلوگیری از اضافه شدن یُد به تیروزین موجود در تیروگلوبولین
 - (ج) بلوک جفت شدن MIT و DIT
 - (د) پروپیل تیواوراسیل و به میزان کمتر متی مازول، تبدیل محیطی T4 به T3 را کاهش می دهند.
- ۴- داروی انتخابی هیپرتیروئیدی، متی مازول است، چرا که به علت نیمه عمر طولانی فقط یکبار در روز مصرف می شود.
- ۵- داروی انتخابی هیپرتیروئیدی در حاملگی و شیردهی، پروپیل تیواوراسیل است.
- ۶- از عوارض شایع داروهای آنتی تیروئید، راش پوستی است.
- ۷- عوارض خطرناک تیوآمیدها، عبارتند از:
 - (الف) آگرانولوسیتوز (از همه مهم تر)
 - (ب) واسکولیت
 - (ج) نارسایی کبدی
 - (د) هیپوپروترومبینمی
- ۸- در طوفان تیروئیدی، از بتابلوکرها برای کنترل تاکی کاردی و اختلالات قلبی استفاده می شود. پروپرانولول تبدیل T4 به T3 را مهار می کند.
- ۹- از محلول لوگل (یُدید پتاسیم) برای آماده سازی بیمار جهت جراحی تیروئید استفاده می شود.
- ۱۰- آمیودارون یک داروی ضدآریتمی بوده که تبدیل محیطی T4 به T3 را سرکوب می کند. آمیودارون می تواند هم موجب هیپوتیروئیدی و هم هیپرتیروئیدی شود.
- ۱۱- یُد رادیواکتیو تنها دارویی بوده که موجب کاهش دائمی فعالیت تیروئید می شود.
- ۱۲- در بیماران سالخورده که مدت ها هیپوتیروئید هستند، دوز شروع T4 باید پائین باشد تا از تحریک قلب جلوگیری شود.
- ۱۳- علامت اولیه و اصلی افزایش دوز T4 اگزوزن، کاهش وزن است.

سایر داروها

- **بتابلوکرها:** یک گروه از داروهای مهم برای درمان تیروتوکسیکوز، بتابلوکرها (مثل پروپرانولول) هستند. نقش این داروها در درمان تیروتوکسیکوز به قرار زیر است:
 - ۱- پروپرانولول با دوز بیشتر از ۱۶۰ mg در روز، تبدیل محیطی T4 به T3 را مهار می کند.
 - ۲- بتابلوکرها در کنترل تاکی کاردی و اختلالات قلبی ناشی از تیروتوکسیکوز شدید مؤثر هستند.
 - **آمیودارون:** آمیودارون یک داروی ضدآریتمی حاوی یُد بوده که هم می تواند موجب هیپوتیروئیدی و هم هیپرتیروئیدی شود.
 - ۱- علت ایجاد هیپوتیروئیدی ناشی از آمیودارون، بلوک تبدیل محیطی T4 به T3 است. هیپوتیروئیدی ناشی از آمیودارون توسط تجویز هورمون های تیروئیدی درمان می شود.
 - ۲- دو علت ایجاد هیپرتیروئیدی ناشی از آمیودارون، عبارتند از:
 - (الف) القاء یُد در افرادی که بیماری زمینه ای تیروئید مانند گواتر مؤلتی ندولر دارند. این گروه توسط تیوآمیدها درمان می شوند.
 - (ب) آمیودارون همچنین با مکانیسم های التهابی می تواند موجب هیپرتیروئیدی شود. درمان این گروه با گلوکوکورتیکوئید است.
- ➡ **نکته ای بسیار مهم** داروهایی که موجب مهار تبدیل T4 به T3 می شوند، عبارتند از: آمیودارون، بتابلوکرها، کورتیکواستروئید و مواد حاجب رادیوگرافی

مثال خانم ۳۲ ساله ای به پرکاری تیروئید مبتلا بوده و در ماه دوم حاملگی است. با توجه به موارد فوق، مصرف کدامیک از داروهای زیر برای درمان پرکاری تیروئید در بیمار فوق مناسب تر است؟

(پراترنی شهرریور ۹۳ - قطب ۸ کشوری [دانشگاه کرمان])

- | | |
|-----------------------|--------------------|
| (الف) پروپرانولول | (ب) متی مازول |
| (ج) پروپیل تیواوراسیل | (د) یُد رادیواکتیو |

الف ب ج د

مثال شایع ترین عارضه ناشی از مصرف متی مازول کدام است؟

(پراترنی اسفند ۹۵ - قطب ۶ کشوری [دانشگاه زنجان])

- | | |
|-----------------|----------------------|
| (الف) راش پوستی | (ب) آگرانولوسیتوز |
| (ج) اختلال کبدی | (د) هیپوپروترومبینمی |

الف ب ج د

مثال خطرناک ترین عارضه ناشی از مصرف متی مازول کدامیک از موارد زیر است؟

(پراترنی اسفند ۹۴ - قطب ۵ کشوری [دانشگاه شیراز])

- | | |
|-------------------------------|-------------------|
| (الف) سندرم شبه لوپوس | (ب) آگرانولوسیتوز |
| (ج) آریتمی Torsade de pointes | (د) میوپاتی |

الف ب ج د

مثال کدامیک در درمان طوفان تیروئیدی مصرف دارد؟

(PHD فارماکولوژی)

- | | |
|-----------------|--------------------|
| (الف) آمیودارون | (ب) اپی نفرین |
| (ج) پروپرانولول | (د) یُد رادیواکتیو |

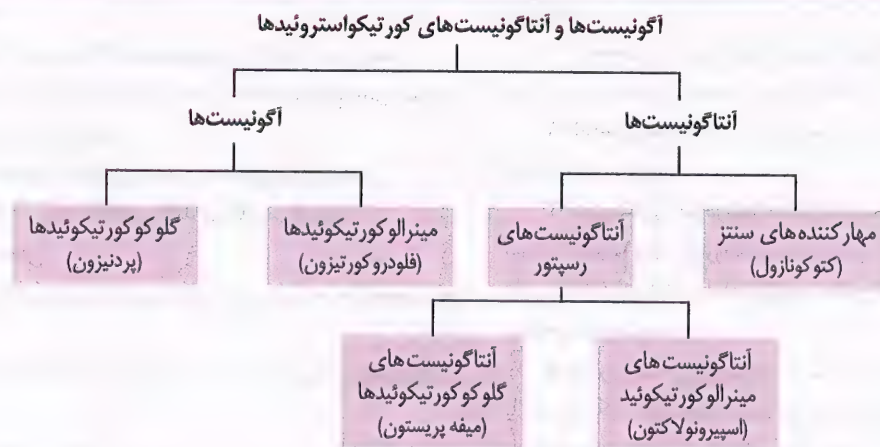
الف ب ج د

درصد سؤالات فصل ۱۹ در ۲۰ سال اخیر: ۲۵/۲٪

مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

۱- خصوصیات کورتیکواستروئیدها، ۲- آنتاگونیست کورتیکواستروئیدها

Preview



۱- ترشح کورتیزول توسط ACTH تنظیم شده و دارای ریتم شبانه‌روزی است، به طوری که حداکثر ترشح آن هنگام صبح و حداقل آن در نیمه شب صورت می‌گیرد.

۲- ۹۵٪ کورتیزول پلاسما، به گلوبولین متصل‌شونده به کورتیکواستروئید (CBG)، متصل می‌شود.

۳- کورتیزول خوراکی از دستگاه گوارش به خوبی جذب شده و توسط کبد از خون پاک می‌شود. کورتیزول نسبت به گلوکوکورتیکوئیدهای مصنوعی طول مدت اثر کمتری دارد. اگرچه کورتیزول از پوست طبیعی جذب ضعیفی دارد ولی از پوست ملتهب و غشاهای مخاطی به راحتی جذب می‌شود.

۴- کورتیزول دارای یک اثر مینرالوکورتیکوئیدی مختصر و مهم است و همین مسئله دلیل مهمی برای ایجاد هیپرتانسیون در مبتلایان به تومورهای آدرنال مترشحه کورتیزول و یا سندرم کوشینگ (تومور هیپوفیزی تولیدکننده ACTH) است.

● **گلوکوکورتیکوئیدهای مصنوعی:** از داروهای این گروه می‌توان به پردنیزون، پردنیزولون (متابولیت فعال پردنیزون)، دکزامتازون، تریامسینولون اشاره کرد. گلوکوکورتیکوئیدهای مصنوعی در مقایسه با کورتیزول دارای مزایای زیر هستند:

کورتیکواستروئیدها

به هورمون‌های استروئیدی که در کورتکس آدرنال تولید می‌شوند، کورتیکواستروئیدها گفته می‌شود که به دو دسته زیر تقسیم می‌گردند:

۱- **گلوکوکورتیکوئیدها:** اثرات مهمی در متابولیسم کربوهیدرات‌ها، چربی و پروتئین، کاتابولیسم، پاسخ‌های ایمنی و التهاب دارند.

۲- **مینرالوکورتیکوئیدها:** این گروه، بازجذب سدیم و پتاسیم را در لوله‌های جمع‌کننده کلیه تنظیم می‌کنند.

گلوکوکورتیکوئیدها

انواع

● **کورتیزول:** کورتیزول (هیدروکورتیزون)، گلوکوکورتیکوئید طبیعی اصلی است که در کورتکس آدرنال از ۱۷ هیدروکسی پرگننولون ساخته می‌شود.



جدول ۱-۱۹. خصوصیات کورتیکواستروئیدهای گوناگون

دارو	مدت اثر (ساعت)	قدرت ضدالتهابی ^۱	قدرت احتباس نمک ^۱	فعالیت موضعی
□ گلوکوکورتیکوئیدها				
کورتیزول	۸-۱۲	۱	۱	۰
پردنیزون	۱۲-۲۴	۴	۰/۳	(+)
تریامسینولون	۱۵-۲۴	۵	۰	+++
دگزامتازون	۲۴-۳۶	۳۰	۰	+++++
□ مینرالوکورتیکوئیدها				
آلدوسترون	۱-۲	۰/۳	۳۰۰۰	۰
فلودروکورتیزون	۸-۱۲	۱۰	۱۲۵-۲۵۰	۰

۱- نسبت به کورتیزول

□ کاربردهای بالینی

● **بیماری‌های آدرنال:** گلوکوکورتیکوئیدها در موارد زیر مورد استفاده قرار می‌گیرند:

- ۱- نارسایی مزمن آدرنال (بیماری آدیسون): گلوکوکورتیکوئیدها در مبتلایان به بیماری آدیسون، جهت حفظ حیات ضروری هستند.
- ۲- نارسایی حاد آدرنال: در نارسایی حاد آدرنال که در اثر شوک، عفونت یا تروما ایجاد می‌شوند.
- ۳- هیپوپلازی مادرزادی آدرنال: در برخی از انواع هیپوپلازی مادرزادی آدرنال (کمبود ۲۱β-هیدروکسیلاز)، تجویز گلوکوکورتیکوئیدها، اندیکاسیون دارد. گلوکوکورتیکوئیدها با سرکوب ترشح ACTH در درمان مبتلایان به این سندرم مفید هستند.

● **بیماری‌های غیرآدرنال:** بسیاری از بیماری‌ها که ماهیت التهابی یا ایمنولوژیک دارند مانند آسم، رد پیوند، بیماری‌های کلاژن و بیماری‌های روماتولوژیک، همچنین بدخیمی‌های خونی، اختلالات نورولوژیک، استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی، هیپرکلسمی و بیماری کوهستان، به درمان با گلوکوکورتیکوئیدها پاسخ می‌دهند.

● **تسریع بلوغ ریه‌های جنین:** در زایمان زودرس و به منظور تسریع بلوغ ریه‌های جنین، به مادران حامله پتامتازون تجویز می‌شود.

□ **عوارض دارویی:** درمان کوتاه‌مدت (کمتر از ۲ هفته) به خوبی تحمل می‌شود ولیکن درمان‌های طولانی‌تر ممکن است عوارض جدی به همراه داشته باشد که عبارتند از:

- ۱- عوارض متابولیک: سرکوب رشد، عدم تحمل گلوکز، دیابت، تحلیل عضلانی و استئوپروز
 - ۲- احتباس نمک
 - ۳- کاهش بهبود زخم
 - ۴- سایکوز
 - ۵- تغییرات رفتاری
- **روش‌های کاهش عوارض:** روش‌های به حداقل رساندن عوارض عبارتند از:

- ۱- استفاده موضعی (مثلاً استفاده آئروسل در آسم)
- ۲- مصرف یک روز در میان (جهت کاهش سرکوب هیپوفیز)
- ۳- کاهش دوز دارو به فاصله کوتاهی بعد از رسیدن به پاسخ مطلوب درمانی

۱- نیمه عمر طولانی‌تر

۲- احتباس نمک کمتر

۳- نفوذ بهتر از سد های لیپیدی (برای استفاده موضعی)

● **گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی:** این داروها جهت درمان آسم به کار برده می‌شوند و شامل بکلومتازون و بودزوناید هستند. این گروه به راحتی جذب مخاط راه‌های هوایی شده و به علت نیمه عمر بسیار کوتاه، عوارض سیستمیک بسیار کمی دارند.

□ **مکانیسم عمل:** کورتیکواستروئیدها وارد سلول شده و جهت انتقال به داخل هسته سلولی به رسپتور سیتوزولی متصل می‌شوند. کمپلکس استروئید-رسپتور با اتصال به عناصر پاسخ‌دهنده به گلوکوکورتیکوئیدها (GRES) یا عناصر اختصاصی مینرالوکورتیکوئیدها، بیان ژن‌ها را تغییر می‌دهند.

□ اثرات گلوکوکورتیکوئیدها

● اثرات متابولیک

۱- گلوکوکورتیکوئیدها، با تحریک گلوکونئوژنز موجب افزایش قندخون، کاتابولیسم شدن پروتئین عضلات و افزایش ترشح انسولین می‌شوند.

۲- گلوکوکورتیکوئیدها هم لیپولیز و هم لیپوژنز را تحریک می‌کنند، لذا در برخی از مناطق بدن (مثل صورت، شانه و پشت) تجمع چربی رخ می‌دهد.

● اثرات کاتابولیک

۱- گلوکوکورتیکوئیدها موجب کاتابولیسم پروتئین عضلات می‌شوند.

۲- در غلظت‌های بالای گلوکوکورتیکوئیدها، بافت‌های لنفوئیدی همبند، چربی و پوست دچار تحلیل می‌شوند.

۳- گلوکوکورتیکوئیدها در استخوان موجب استئوپروز می‌شوند.

۴- گلوکوکورتیکوئیدها موجب کاهش رشد کودکان می‌گردند.

● اثرات سرکوب ایمنی

۱- گلوکوکورتیکوئیدها، ایمنی سلولی به‌ویژه ایمنی وابسته به لنفوسیت‌ها را مهار می‌کنند.

۲- اثر لنفوتوکسیک گلوکوکورتیکوئیدها در درمان کانسره‌های هماتولوژیک اهمیت دارد.

۳- گلوکوکورتیکوئیدها در تکامل ایمنی اکتسابی طبیعی، اختلالی ایجاد نمی‌کنند ولی سبب به تأخیر افتادن واکنش دفع پیوند اعضا می‌شوند.

● **اثرات ضدالتهابی:** گلوکوکورتیکوئیدها اثرات مهاری شدیدی بر فرآیندهای التهابی دارند. این داروها موجب افزایش تعداد نوتروفیل‌ها، کاهش تعداد لنفوسیت‌ها، آئوزینوفیل‌ها، بازوفیل‌ها و منوسیت‌ها و مهار مهاجرت لکوسیت‌ها می‌شوند. مکانیسم‌های بیوشیمیایی این اثرات سلولی، عبارتند از:

۱- تحریک سنتز مهارکننده فسفولیپاز A2

۲- کاهش mRNA برای COX-2

۳- کاهش اینترلوکین ۲ و ۳

۴- کاهش فاکتور فعال‌کننده پلاکت (PAF) که یک سیتوکین التهابی است.

● سایر اثرات

۱- گلوکوکورتیکوئیدها از جمله کورتیزول برای دفع طبیعی آب از کلیه‌ها لازم هستند.

۲- گلوکوکورتیکوئیدها بر روی CNS اثر دارند، به طوری که در دوزهای بالا، سبب تغییرات رفتاری عمیقی می‌شوند.

۳- دوزهای بالا گلوکوکورتیکوئیدها، ترشح اسید معده را افزایش و مقاومت معده نسبت به ایجاد زخم را کم می‌کنند.

۴- گلوکوکورتیکوئیدها، نقش مهمی در تکامل ریه جنین دارند.

۲- فلودروکورتیزون: فلودروکورتیزون یک مینرالوکورتیکوئید مصنوعی بوده که نیمه عمر طولانی دارد و برای جایگزینی هورمونی پس از آدرنالکتومی و در شرایط نیاز به درمان مینرالوکورتیکوئیدی به کار برده می‌شود. فلودروکورتیزون اثرات قابل توجه گلوکوکورتیکوئیدی هم دارد.



آنتاگونیست‌های کورتیکواستروئیدها

آنتاگونیست‌های رسپتور

● **آنتاگونیست رسپتور آلدوسترون:** اسپرونولاکتون و اپلرنون
● **آنتاگونیست رسپتورهای گلوکوکورتیکوئیدی:** میفه پریستون (RU- 486) آنتاگونیست رسپتورهای گلوکوکورتیکوئیدی و پروژسترونی بوده و در درمان سندرم کوشینگ به کار برده می‌شود.

■ **مهارکننده‌های سنتز:** مهارکننده‌های سنتز کورتیکواستروئیدهای آدرنال، عبارتند از:

● **کتوکوناзол:** یک داروی ضد قارچ بوده و آنزیم P450 که برای سنتز استروئیدها لازم است را مهار می‌کند. کتوکوناзол در درمان کارسینوم آدرنال، هیرسوتیسم، کانسر پستان و پروستات به کار برده می‌شود.

● **آمینوگلوکوتتامید:** آمینوگلوکوتتامید، تبدیل کلسترول به پرگنولون را مهار می‌کند و در درمان کانسره‌های آدرنوکورتیکال تولیدکننده استروئید استفاده می‌شود.

● **متی‌راپون:** سنتز کورتیزول را مهار می‌کند. از متی‌راپون در تست‌های تشخیصی فعالیت آدرنال استفاده می‌شود.

● **اتومیدیت:** یک داروی بیهوشی عمومی بوده که ۱۱-β هیدروکسیلاز را مهار می‌کند و در درمان سندرم کوشینگ به کار برده می‌شود.

■ **مثال** کدامیک از داروهای زیر به عنوان مهارکننده گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی در درمان بیماری کوشینگ کاربرد دارد؟ (PHD فارماکولوژی)

- (الف) اسپرونولاکتون (ب) اپلرنون
(ج) میفه پریستون (د) کتوکوناзол

(الف) (ب) (ج) (د)

■ **مثال** در یک بیمار ۴۶ ساله مبتلا به سندرم کوشینگ به علت تومور آدرنال، چرا کتوکوناзол تجویز می‌شود؟ (پراترنی - شهریور ۹۹)

- (الف) مهار سنتز استروئیدها
(ب) آنتاگونیست رسپتور گلوکوکورتیکوئید
(ج) آنتاگونیست فیزیولوژیک گلوکوکورتیکوئید
(د) آنتاگونیست رسپتور مینرالوکورتیکوئید

(الف) (ب) (ج) (د)

یادداشت:

● **توجه** جهت جلوگیری از نارسایی آدرنال در بیمارانی که به مدت طولانی تحت درمان هستند. یک "دوز استرسی" در هنگام بیماری‌های جدی یا قبل از جراحی‌های مازور لازم است.

● **نکته** قطع گلوکوکورتیکوئیدها، باید به صورت تدریجی (Taper) انجام شود.

■ **مثال** بیشترین اثر ضد التهابی به کدامیک از استروئیدهای زیر تعلق دارد؟

(پراترنی - شهریور ۹۱)

- (الف) پردنیزون (ب) تریامسینولون
(ج) دکزامتازون (د) پردنیزولون

(الف) (ب) (ج) (د)

■ **مثال** اثر مینرالوکورتیکوئیدی کدامیک از داروهای زیر بیشتر است؟

(پراترنی شهریور ۹۷ - قطب ۵ کشوری [دانشگاه شیراز])

- (الف) تریامسینولون (ب) بتامتازون
(ج) کورتیزول (د) پردنیزولون

(الف) (ب) (ج) (د)

■ **مثال** یک خانم ۵۰ ساله، Case شناخته شده آسم از ۳۰ سال قبل،

به علت تنگی نفس و سرفه از ۲ روز قبل به اورژانس مراجعه نموده است. سمع قفسه سینه، ویزدمی و بازدمی دوطرفه دارد. برای بیمار اکسیژن، سالبوتامول استنشاقی، ایپراتروپیوم و متیل پردنیزولون وریدی آغاز گردیده است. مکانیسم عمل گلوکوکورتیکوئید در کنترل این بیماری چیست؟

(پره‌تست کاتزونگ - ترور)

- (الف) افزایش توده عضلانی (ب) هیپوگلیسمی
(ج) مهار سنتز لکوترین (د) افزایش دفع آب و نمک

(الف) (ب) (ج) (د)

■ **مثال** کدامیک از موارد زیر از عوارض گلوکوکورتیکوئیدها نیست؟

(پراترنی اسفند ۹۷ - قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])

- (الف) هیپرگلیسمی (ب) هیپرکالمی
(ج) سایکوز (د) ضعف عضلانی

(الف) (ب) (ج) (د)



مینرالوکورتیکوئیدها

■ **آلدوسترون:** مهمترین مینرالوکورتیکوئید طبیعی در انسان، آلدوسترون است.

● **کاربرد بالینی:** آلدوسترون در تنظیم حجم خون و فشارخون، نقش مهمی دارد.

● **فارماکوکینتیک:** آلدوسترون نیمه عمر کوتاه با فعالیت گلوکوکورتیکوئیدی اندک دارد.

● **مکانیسم عمل:** مکانیسم عمل آلدوسترون شبیه گلوکوکورتیکوئیدها بوده و موجب افزایش احتباس آب و سدیم می‌شود.

■ **سایر مینرالوکورتیکوئیدها**

۱- داکسی کورتیکواسترون (پیش ساز طبیعی آلدوسترون)

۵- در مبتلایان به کمبود β_{21} - هیدروکسیلاز از درمان با گلوکوکورتیکوئیدها استفاده می‌شود. گلوکوکورتیکوئیدها در این بیمار موجب مهار ترشح ACTH می‌شوند.

۶- نارسایی حاد آدرنال موجب دهیدراتاسیون می‌شود. این بیماران به درمان فوری با کورتیزول و فلودروکورتیزون نیاز دارند.

۷- در زایمان زودرس و به منظور تسریع بلوغ ریه‌های جنین به مادران حامله، بتامتازون تجویز می‌شود.

۸- عوارض گلوکوکورتیکوئیدها، عبارتند از:

• عوارض متابولیک: سرکوب رشد، عدم تحمل گلوکز، تحلیل عضلانی و استئوپروز

• سایر عوارض: احتباس نمک، کاهش بهبود زخم، سایکوز و تغییرات رفتاری

۹- میفه‌پریتون، آنتاگونیست رقابتی رستپورهای گلوکوکورتیکوئیدی و پروژسترونی بوده و در درمان سندرم کوشینگ به کار برده می‌شود.

۱۰- کتوکوناژول یک داروی ضدقارچ بوده که در درمان کارسینوم آدرنال، هیرسوتیسم، کانسر پستان و پروستات به کار برده می‌شود.

PLUS

Next Level

یادم باشد که

GUIDELINE & BOOK REVIEW

۱- گلوکوکورتیکوئیدها تولید لکوترین‌ها و پروستاگلندین‌ها را مهار می‌کنند، این فعالیت گلوکوکورتیکوئیدها موجب رفع التهاب می‌شود.

۲- در بین گلوکوکورتیکوئیدها، دکزامتازون طولانی‌ترین مدت اثر و بیشترین قدرت ضدالتهابی را دارد.

۳- در بین گلوکوکورتیکوئیدها، کورتیزول بیشترین اثر مینرالوکورتیکوئیدی را دارد.

۴- مهم‌ترین اثرات گلوکوکورتیکوئیدها، عبارتند از:

- گلوکونئوز (افزایش قند خون)
- کاتابولیسم پروتئین عضلات
- مهار ایمنی سلول (به ویژه ایمنی وابسته به لنفوسیت‌ها)
- اثر ضدالتهابی (به علت کاهش تولید لکوترین‌ها و پروستاگلندین‌ها)

هشدار به متقلبین

در طی سال‌های اخیر، کمی کردن و استفاده از زحمات دیگران اشکال متنوعی به خود گرفته است و

عده‌ای که هیچگاه نخواسته‌اند از دست رنج خود بهره ببرند به روش‌های مختلف از زحمات دیگران سوءاستفاده می‌کنند.

این روش‌ها را می‌توان به صورت زیر دسته‌بندی نمود:

۱- گروهی PDF گایدلاین‌ها و کتاب‌های آزمون‌های تمرینی و Question Bank ها را عیناً در گروه‌های تلگرامی قرار می‌دهند تا با این روش مثلاً فالور خود را زیاد کنند یا سوءاستفاده‌های دیگر بنمایند.

۲- گروهی تحت عنوان گروه‌های مشاوره یا تهیه جزوات خلاصه، قسمت‌های زرد و بخش‌های یادم باشد که گایدلاین‌ها را عیناً تایپ می‌کنند و با کیفیت چاپی بسیار نازل به چند برابر قیمت می‌فروشند و به خود انواع و اقسام القاب دهن پُرکن می‌دهند. در حالی که همین افراد مرتباً این شایعه و شبهه را در بین پزشکان و دانشجویان دامن می‌زنند که حجم گایدلاین‌ها زیاد است اما خودشان عین به عین و کلمه به کلمه گایدلاین‌ها را به صورت دست و پا شکسته تایپ می‌کنند؛ نکته خنده‌دار و مضحک این است که حتی گاه‌ها غلط‌های تایپی گایدلاین‌ها هم عیناً تایپ شده است!

۳- گروه دیگری در قالب گروه‌های مشاوره در سال‌های گذشته سئوالات Question Bank ها را عیناً اسکن و PDF آنرا در گروه خود گذاشته و برای اینکه مثلاً مشکل قانونی برایشان پیش نیاید نوشته بودند، با تشکر فراوان از استاد دکتر کامران احمدی که این مورد دیگر اوج تقلب است.

۴- گروهی هم که گایدلاین و سایر کتب مؤسسه را به صورت فیزیکی کمی می‌کنند و می‌فروشند.

در شرایطی که در طی سال‌های اخیر، هزینه‌های تولید کتاب در حدود ۱۰ برابر افزایش یافته، به این متخلفین و متقلبین هشدار داده می‌شود؛ دیگر هیچ اغمازی از طرف مؤسسه صورت نخواهد گرفت و از طریق پلیس فتا، قوه قضائیه و وزارت فرهنگ و ارشاد اسلامی با این گونه رفتارهای ناپسند مقابله خواهد شد.

مؤسسه فرهنگی - انتشاراتی دکتر کامران احمدی

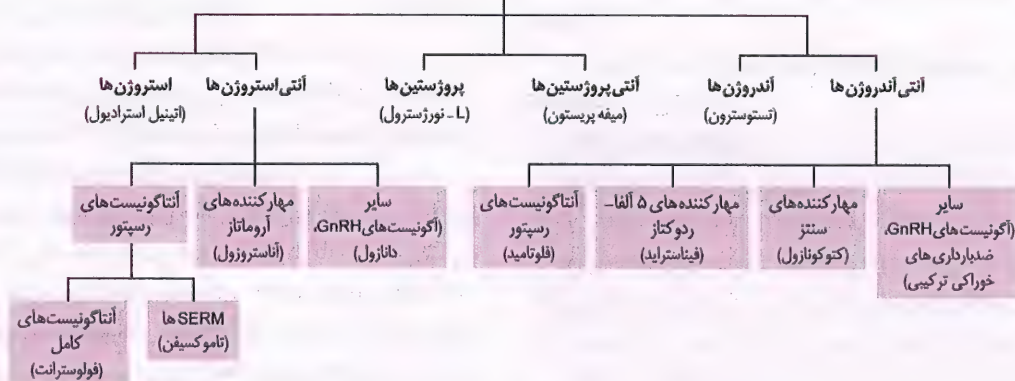
درصد سؤالات فصل ۲۰ در ۲۰ سال اخیر: ۲/۸۷٪

مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

۱- داروهای ضد حاملگی هورمونی، ۲- مهارکننده‌های ۵ آلفا- ردوکتاز، ۳- پروژستین‌ها

Preview

اگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های هورمون‌های غدد جنسی



استروژن‌ها

انواع

- ۱- استروژن اصلی تخمدان، استرادیول است. استرادیول فراهمی زیستی خوراکی پائینی دارد ولیکن در فرم میکرونیزه برای استفاده خوراکی در دسترس بوده و همچنین به صورت پیچ‌های پوستی، کرم واژینال و تزریق عضلانی وجود دارد.
- ۲- استروژن‌های طولانی-اثر استرادیول که در بدن به استرادیول تبدیل می‌شوند (مثل استرادیول سیپونات) را می‌توان به صورت عضلانی تزریق کرد.
- ۳- مخلوطی از استروژن‌های کنژوگه از منابع طبیعی (مثل پریمارین) به صورت خوراکی در HRT استفاده می‌شود.
- ۴- استروژن‌های مصنوعی با فراهمی زیستی خوراکی بالا (مثل اتینیل استرادیول، مسترانول) در داروهای ضد بارداری خوراکی استفاده می‌شوند.

اثرات: اثرات استروژن، عبارتند از:

- ۱- رشد و تکامل ساختارهای ژنیتال (واژن، رحم و لوله‌های رحمی) در دوران کودکی
- ۲- بروز صفات ثانویه جنسی و جهش رشد همراه بلوغ

هورمون‌های گنادی شامل استروئیدهای تخمدان (استروژن‌ها و پروژستین‌ها) و استروئیدهای بیضه (بیش از همه تستوسترون) هستند. تخمدان منبع اصلی هورمون‌های جنسی در زنان سنین باروری است.

هورمون‌های تخمدانی

- تخمدان‌ها منبع اولیه تولید هورمون‌های گنادی در زنان سنین باروری (از هنگام بلوغ تا یائسگی) هستند. تخمک‌گذاری تحت تأثیر FSH و LH شامل مراحل زیر است:
- ۱- یک فولیکول در تخمدان بالغ شده و مقدار زیادی استروژن ترشح می‌کند. از فولیکول، یک تخمک رها می‌شود.
 - ۲- پس از رها شدن تخمک از فولیکول، فولیکول به جسم زرد تبدیل می‌گردد. جسم زرد، پروژسترون ترشح می‌کند. اگر تخمک بارور شود، جسم زرد دژنره می‌شود.



پروژستین‌ها

انواع

- ۱- پروژسترون، پروژستین اصلی در انسان است.
- ۲- یک فرم میکرونیزه شده در HRT به صورت خوراکی استفاده می‌شود.
- ۳- کرم‌های واژینال پروژسترون نیز وجود دارند.
- ۴- پروژستین‌های مصنوعی (مدروکسی پروژسترون)، فراهمی زیستی - خوراکی بهتری دارند.

۵- تفاوت ۱۹-نورستوسترون کامپاند در مقدار اثرات آندروژنیک است.

توجه! داروهای قدیمی‌تر (L-نورژسترون و نوراتیندرول) اثرات ضدآندروژنی بیشتری به داروهای جدیدتر (نورژستیمیت، دوزژسترون) دارند.

اثرات

- ۱- پروژسترون موجب تغییرات ترشحی در آندومتر شده که برای حفظ بارداری ضروری است. سایر پروژستین‌ها نیز آندومتر را تثبیت می‌کنند ولیکن در بارداری اثر محافظتی ندارند.
- ۲- پروژستین‌ها در متابولیسم کربوهیدرات‌ها مؤثر بوده و رسوب چربی را تحریک می‌کنند. پروژستین‌ها، تأثیری بر روی پروتئین‌های پلازما ندارند.
- ۳- در دوزهای بالا، پروژستین‌ها ترشح گنادوتروپین را مهار و موجب عدم تخمک‌گذاری می‌شوند.

کاربردهای بالینی

- **داروی ضدبارداری:** پروژستین‌ها به عنوان داروی ضد بارداری (به تنهایی یا همراه با استروژن) استفاده می‌شوند.
- **پیشگیری از سرطان آندومتر:** پروژستین‌ها در HRT (در ترکیب با استروژن) جهت پیشگیری از سرطان آندومتر به کار می‌روند؛ هرچند این ترکیب ممکن است ریسک ابتلا به سرطان پستان را افزایش دهد.
- **القاء و حفظ بارداری:** پروژسترون در روش‌های کمک باروری جهت القاء و حفظ بارداری به کار می‌رود.
- **درمان آندومتریوز:** در آندومتریوز، سرکوب فعالیت تخمدان مفید است. تزریق داخل عضلانی مدروکسی پروژسترون با دوز بالا، فعالیت تخمدان را به مدت ۳ ماه سرکوب می‌کند، چرا که موجب مهار تولید گنادوتروپین‌ها در هیپوفیز می‌شود.

عوارض

- ۱- عوارض پروژستین‌ها اندک بوده و ممکن است موجب افزایش فشارخون و کاهش HDL شوند.
- ۲- مصرف درازمدت و در دوز بالا قبل از یائسگی با کاهش برگشت‌پذیر دانسیته استخوانی و تأخیر تخمک‌گذاری پس از قطع درمان همراه است.

مثال خانم ۵۲ ساله‌ای به علت گرگرفتگی، تعریق واضطراب مراجعه نموده است. حدود یک سال از آخرین عادت ماهیانه وی گذشته است، ایشان نگران ابتلا به استئوپروز نیز می‌باشد. پس از اخذ تاریخچه دقیق، قرص استروژن کنژوگه و همچنین ماهیانه ۱۰ الی ۱۲ روز قرص پروژسترون برای بیمار تجویز می‌گردد؛ علت اصلی تجویز پروژسترون در کنار استروژن کنژوگه چیست؟

(پارتنری شهریور ۹۸ - قطب ۱ کشوری / دانشگاه گیلان و مازندران)

الف) کاهش خطر ابتلا به سرطان آندومتر

ب) افزایش اثرات فیدیک منفی استروژن در هیپوفیز

- ۳- تعدیل سطح پروتئین‌های سرم، کاهش جذب استخوان، افزایش انعقادپذیری خون، افزایش تری‌گلیسریدهای پلازما، کاهش LDL و افزایش HDL
- ۴- تجویز مداوم استروژن به‌ویژه در همراهی با پروژسترون، موجب مهار ترشح گنادوتروپین‌ها از هیپوفیز قدامی می‌شود.

کاربردهای بالینی

- ۱- درمان هیپوگنادیسم در زنان جوان
 - ۲- درمان جایگزینی با هورمون‌ها (HRT)
 - ۳- مصرف در قرص‌های ضدبارداری خوراکی
- توجه!** تجویز استروژن در درمان‌های HRT موجب کاهش گرگرفتگی، کاهش آتروفی مجاری آروژنیال و کاهش تخریب استخوانی و استئوپروز می‌شود.

عوارض: عوارض استروژن‌ها، عبارتند از:

- **عوارض در درمان هیپوگنادیسم:** در دختران مبتلا به هیپوگنادیسم دوز استروژن باید به دقت تنظیم شود تا از بسته شدن زودرس اپی‌فیز استخوان‌های بلند و در نتیجه کوتاه قدی جلوگیری شود.

عوارض HRT

- ۱- افزایش خطر کانسر آندومتر (تجویز همزمان پروژستین می‌تواند از این اثر جلوگیری کند).

- ۲- افزایش مختصر ریسک سرطان پستان

- ۳- افزایش مختصر حوادث قلبی عروقی مثل MI و سکته مغزی

- **عوارض وابسته به دوز:** تهوع، تدرنس پستان‌ها، افزایش سردردهای میگرنی، حوادث ترومبوتیک (DVT)، بیماری کیسه صفرا، هیپرتری‌گلیسریدمی و هیپرتانسیون از عوارض وابسته به دوز استروژن هستند.

- **عوارض تجویز خوراکی:** چون مقادیر قابل توجهی از استروژن و متابولیت‌های فعال آن به صفرا ترشح شده و در روده باز جذب می‌شود، تجویز خوراکی اثرات کبدی بیشتری نسبت به اثرات محیطی دارد. اثرات کبدی شامل افزایش تولید فاکتورهای انعقادی است. اثرات کبدی را می‌توان به وسیله تجویز واژینال، پوستی یا تزریقی (اجتناب از عبور اول از کبد) کاهش داد.

- **عوارض دی‌اتیل استیل بسترول (DES):** DES یک ترکیب استروژنی غیراستروئیدی بوده که موجب نازایی، حاملگی اکتوپیک و آدنوکارسینوم واژن در دختران زنانه که در طول بارداری خود این دارو را دریافت کرده‌اند، می‌شود. این عوارض محدود به DES بوده و در صورت مصرف سایر استروژن‌ها و پروژسترون‌های موجود در OCP‌ها دیده نمی‌شود.

مثال یک خانم ۲۳ ساله از شما درخواست قرص‌های ضد حاملگی خوراکی ترکیبی می‌کند، کدامیک از عوامل زیر موجب می‌شود که شما روش جلوگیری دیگری را به ایشان پیشنهاد کنید؟ (پره‌تست کاتزونگ - ترور)

الف) وجود شواهدی از هیرسوتیسم

ب) سابقه رفلکس معده به مری و مصرف امپرازول

ج) سابقه بیماری التهابی لگن

د) سابقه سردرد میگرنی با پاسخ مناسب به سوماترپتان

الف ب ج د

عوارض جانبی

● **ترومبوآمبولی:** عارضه اصلی OCPها به علت اثر استروژن بر انعقاد خون است. حوادث ترومبوآمبولیک (MI، سکته مغزی، DVT و آمبولی ریه) به ویژه در زنان مُسن‌تر، سیگاری‌ها، سابقه قبلی یا خانوادگی ترومبوآمبولی و نقایص ژنتیکی انعقادی افزایش می‌یابد.

● **توجه:** ریسک ترومبوآمبولی ناشی از این داروها کمتر از ریسک ترومبوآمبولی در حاملگی است.

● **سرطان پستان:** در افرادی که (در حال حاضر یا در گذشته) داروهای ضد حاملگی هورمونی استفاده می‌کنند، ریسک سرطان پستان در طول عمر افزایش پیدا نمی‌کند ولیکن سن ابتلا کاهش می‌یابد.

● **خونریزی:** داروهای ضد بارداری ترکیبی با دوز پائین یا پروژستین تنها ممکن است خونریزی قابل توجهی به ویژه در ماه‌های اولیه درمان ایجاد کنند.

سایر عوارض

- ۱- تهوع، تندرُس پستان، سردرد، پیگمانتاسیون پوستی و افسردگی
- ۲- دوز بالای استروژن در داروهای ضد حاملگی اورژانسی (بعد از مقاربت) موجب تهوع شدیدی می‌شود.
- ۳- افزایش وزن، آکنه و هیرسوتیسم از عوارض ترکیبات حاوی پروژستین‌های قدیمی‌تر با اثرات آندروژنیک بیشتر است.

آنتی استروژن‌ها و آنتی پروژسترون‌ها**تعدیل‌کننده‌های انتخابی گیرنده استروژن (SERMs)**

داروهای تعدیل‌کننده انتخابی گیرنده استروژن (SERMs)، آگونیست‌های استروژنی Mixed بوده که در برخی بافت‌ها اثرات آگونیستی استروژن داشته در برخی بافت‌ها به صورت آگونیست نسبی یا آنتاگونیست استروژن عمل می‌کنند. این اثرات متفاوت معمولاً به علت تفاوت در رسپتورهای موجود در هر بافت است.

● **تاموکسیفن:** تاموکسیفن یک تعدیل‌کننده انتخابی گیرنده استروژن (SERMs) است.

● **کاربردهای بالینی:** همانگونه که گفته شده داروهای SERM در بعضی از بافت‌های آگونیست استروژن و در برخی دیگر آنتاگونیست استروژن هستند.

- ۱- در درمان سرطان پستان، تاموکسیفن به عنوان آنتاگونیست رسپتور استروژن عمل می‌کند. در زنان با ریسک بسیار بالا برای سرطان پستان، مصرف پروفیلاکتیک تاموکسیفن، بروز کانسر پستان را کاهش می‌دهد.
- ۲- تاموکسیفن در استخوان بیشتر اثر آگونیستی دارد، لذا از ایجاد استئوپروز در زنان یائسه جلوگیری می‌کند.

عوارض جانبی

- ۱- هیپرپلازی اندومتر و افزایش ریسک سرطان اندومتر (اثر آگونیستی)
- ۲- گرگرفتگی (اثر آنتاگونیستی)
- ۳- افزایش ریسک ترومبوز وریدی (اثر آگونیستی)

(ج) کاهش خطر اختلالات خونریزی دهنده مانند DVT
(د) افزایش سودمندی‌های متابولیک داروی استروژنی در استخوان

الف ب ج د**داروهای ضد حاملگی هورمونی**

● **انواع:** داروهای ضد حاملگی هورمونی به صورت قرص‌های خوراکی، داروهای تزریقی طولانی اثر، ایمپلنت‌های زیرپوستی، پیچ‌های ترانس درمال، حلقه‌های واژینال و ابزارهای داخل رحمی (IUDs) وجود دارند.

● **قرص‌های ضد حاملگی خوراکی:** قرص‌های ضد حاملگی خوراکی ۳ نوع هستند:

۱- **انواع منوفازیک:** این قرص‌ها حاوی ترکیب استروژن - پروژستین با دوز ثابت در طول چرخه قاعدگی هستند.

۲- **فراورده‌های ترکیبی:** دوفازی، سه‌فازی و یا چهارفازی بوده که در آنها دوز استروژن یا پروژستین با هر دو در طول ماه متغیر است (جهت تشابه به تغییرات هورمونی چرخه قاعدگی)

۳- **فراورده‌های حاوی پروژستین تنها**

● **داروهای ضد حاملگی اورژانسی:** روش‌های جلوگیری بعد از مقاربت که به آنها **جلوگیری اورژانسی** نیز گفته می‌شود، اگر در عرض ۷۲ ساعت بعد از نزدیکی استفاده شوند، مؤثر خواهند بود. قرص خوراکی شامل یک پروژستین تنها (L - نورئسترول)، استروژن تنها یا ترکیبی از استروژن و پروژسترون هستند. اگر پروژستین تنها استفاده شود عوارض جانبی کمتری خواهد داشت.

● **مکانیسم عمل:** قرص‌های ضد حاملگی ترکیبی با مکانیسم‌های زیر از حاملگی جلوگیری می‌کنند:

- ۱- جلوگیری از تخمک‌گذاری (مکانیسم اولیه و مهم‌تر)
 - ۲- اثر بر روی غدد موکوسی سرویکس، رحم، لوله‌ها و اندومتر جهت کاهش لقاح و کاشت
 - ۳- داروهای فقط پروژستینی همیشه موجب مهار تخمک‌گذاری نمی‌شوند و ممکن است از طریق سایر مکانیسم‌ها اثر کنند.
 - ۴- اگر داروهای ضد حاملگی اورژانسی قبل از LH Surge تجویز شوند، از تخمک‌گذاری جلوگیری می‌کنند. این داروها همچنین بر روی موکوس سرویکس، عملکرد لوله‌ها و پوشش اندومتر اثر می‌کنند.
- **سایر کاربردها:** داروهای ضد حاملگی ترکیبی در موارد زیر هم به کار برده می‌شوند:

۱- زنان جوان مبتلا به هیپوگنادیسم اولیه جهت پیشگیری از کمبود استروژن

۲- درمان آکنه، هیرسوتیسم، دیسمنوره و اندومتريوز

● **مزایا:** مزایای OCPها، عبارتند از:

- ۱- کاهش کیست تخمدان
- ۲- کاهش کانسر تخمدان و اندومتر
- ۳- کاهش بیماری‌های خوش خیم پستان
- ۴- کاهش بیماری‌های التهابی لگن (PID)
- ۵- کاهش حاملگی اکتوپیک
- ۶- کاهش آنمی فقر آهن
- ۷- کاهش آرتريت روماتوئید



مهارکننده‌های سنتز

- **مهارکننده‌های آروماتاز:** آروماتاز آنزیمی است که برای سنتز استروژن لازم است. این داروها جهت درمان کانسر پستان به کار می‌روند.
- **مهار رقابتی آروماتاز:** آناستروزول و لتروزول مهارکننده رقابتی غیراستروئیدی آروماتاز هستند.
- **مهار غیرقابل بازگشت آروماتاز:** اگزوستان یک مهارکننده غیرقابل برگشت آروماتاز است.
- **داناژول:** داناژول، آنزیم‌های سیتوکروم P450 را که در تولید استروئیدهای گنادی دخالت دارند مهار می‌کند؛ داناژول همچنین یک آگونیست نسبی ضعیف رسپتور پروژستین، آندروژن و گلوکوکورتیکوئید است.
- **کاربرد بالینی:** داناژول در درمان اندومتریوز و بیماری فیبروکیستیک پستان به کار می‌رود.

■ **مثال** داروی مهارکننده انتخابی آروماتاز که در تومورهای پستان مقاوم به تاموکسیفن مفید است، چیست؟
(PHD فارماکولوژی)

- (الف) کلومیفن
(ب) داناژول
(ج) آناستروزول
(د) گانی‌رلیکس

(الف) ب ج د



آنتاگونیست‌ها و آنالوگ‌های GnRH

- **آگونیست‌های GnRH:** لوپرولید
- **مکانیسم عمل:** تجویز مداوم آگونیست‌های GnRH (لوپرولید) ترشح گنادوتروپین را سرکوب کرده و تولید استروژن و پروژسترون از تخمدان را مهار می‌کند.
- **کاربردهای بالینی**
 - ۱- کنترل هیپراستیمولیشن تخمدان
 - ۲- درمان بلوغ زودرس کودکان
 - ۳- درمان کوتاه مدت (کمتر از ۶ ماه) آندومتریوز و لیومیوم رحمی
- ! **توجه** در زنان یائسه درمان بیشتر از ۶ ماه موجب کاهش دانسیته استخوان می‌شود.
- **آنتاگونیست‌های GnRH:** گانی‌رلیکس و سترورلیکس، آنتاگونیست رسپتور GnRH هستند.
- **کاربرد بالینی:** این داروها به منظور کنترل هیپراستیمولیشن تخمدان به کار برده می‌شوند.



آنتی‌پروژستین‌ها

- **میفه پریستون (RU-486):** آنتاگونیست استروئیدی فعال خوراکی پروژسترون و گلوکوکورتیکوئیدهاست.
- **کاربردهای بالینی**
 - ۱- کاربرد اصلی این دارو سقط جنین در اوایل حاملگی است (تا ۴۹ روز پس از LMP).
 - ۲- ترکیب میفه پریستون و میزوپروستول (آنالوگ پروستاگلندین E) جهت سقط در اوایل حاملگی به کار می‌رود که احتمال سقط را تا ۹۵٪ می‌رساند.

★ **نکته** تورمیفن از لحاظ ساختاری مانند تاموکسیفن بوده و خصوصیات، اندیکاسیون‌ها و عوارض مشابهی دارد.

رالوکسیفن

● اثرات و کاربردهای بالینی

- ۱- رالوکسیفن به علت اثر آگونیستی نسبی بر روی استخوان برای پیشگیری و درمان استئوپروز در زنان یائسه تأیید شده است.
- ۲- رالوکسیفن (مانند تاموکسیفن) اثر آنتاگونیستی در بافت پستان داشته و بروز سرطان پستان در افراد با ریسک بالا را کاهش می‌دهد.
- ۳- برخلاف تاموکسیفن، رالوکسیفن هیچ اثری استروژنی بر بافت اندومتر ندارد.

● عوارض جانبی

۱- گرگرفتگی (اثر آنتاگونیستی)

۲- افزایش ریسک ترومبوز وریدی (اثر آگونیستی)

■ **بازدوکسیفن:** بازدوکسیفن یک SERM جدید بوده که در ترکیب با استروژن کنتزوگه برای درمان علائم یائسگی و پیشگیری از استئوپروز یائسگی تأیید شده است.

■ کلومیفن: آگونیست نسبی رسپتور استروژن است.

- **کاربرد بالینی:** این دارو در زنانی که قادر به تخمک‌گذاری نیستند موجب القاء تخمک‌گذاری شده و در نتیجه احتمال حاملگی را افزایش می‌دهد.
- **مکانیسم عمل:** کلومیفن، رسپتورهای استروژن را در هیپوفیز بلوک نموده و با کاهش فیدبک منفی، میزان LH و FSH را افزایش می‌دهد. افزایش این گنادوتروپین‌ها، تخمک‌گذاری را تحریک می‌کند.

■ **مثال** ویژگی منحصر به فرد داروهای SERM کدام است؟

(پره‌تست کائزینگ - ترور)

(الف) در بعضی از بافت‌ها به عنوان آگونیست و در سایر بافت‌ها به عنوان آنتاگونیست عمل می‌کنند.

(ب) یک رسپتور اختصاصی را در غشاء سلولی فعال می‌کنند.

(ج) آنزیم آروماتاز را مهار می‌کنند.

(د) فعالیت آگونیستی استروژنی و پروژستینی دارند

(الف) ب ج د

■ **مثال** کدام داروی زیر برای تحریک تخمک‌گذاری تجویز می‌شود؟

(پرانترنی - اسفند ۷۸)

- (الف) تاموکسیفن
(ب) میفه پریستون
(ج) کلومیفن
(د) ریلکسین

(الف) ب ج د



آنتاگونیست‌های خالص رسپتور استروژن

- **فولوستراننت:** فولوستراننت (Fulvestrant)، آنتاگونیست خالص رسپتور استروژن در تمام بافت‌ها است.
- **کاربرد بالینی:** این دارو در درمان کانسر پستان مقاوم به تاموکسیفن به کار می‌رود.

مثال میفه‌پرستون از طریق کدامیک از موارد زیر عمل می‌کند؟
(PHD فارماکولوژی)

- الف) بلوک گیرنده‌های پروژسترون ب) مهار کردن گیرنده‌های استروژن
ج) بلوک گیرنده‌های آندروژن د) مهار آنزیم آروماتاز

الف ب ج د

آندروژن‌ها

تولید: تستوسترون و آندروژن‌های وابسته در بیضه، آدرنال و به میزان کمی در تخمدان ساخته می‌شوند. تستوسترون از پروژسترون و دی‌هیدرواپی آندروسترون (DHEA) ساخته می‌شود.

انتقال: در پلاسما، تستوسترون به گلوبولین متصل‌شونده به هورمون‌های جنسی (SHBG) متصل شده و انتقال می‌یابد.

شکل فعال تستوسترون: تستوسترون در بسیاری از ارگان‌ها (مثل پروستات) به دی‌هیدروتستوسترون (DHT) تبدیل شده که شکل فعال تستوسترون در بافت‌ها است.

متابولیسم: به علت متابولیسم سریع کبدی، تستوسترون خوراکی اثر اندکی دارد؛ لذا برای تجویز تستوسترون از فرآورده‌های تزریقی یا پیچ‌های پوستی استفاده می‌شود. هم اکنون انواع خوراکی فعال نیز وجود دارند.

آندروژن‌های آنابولیک: گروهی از آندروژن با هدف افزایش اثرات آنابولیک و بدون فعالیت آندروژنیک تولید شده‌اند که به آنها آندروژن‌های آنابولیک گفته می‌شود، دو مورد از آندروژن‌های سنتتیک آنابولیک، عبارتند از:

۱- اکساندرولون

۲- استانوزولون

مکانیسم عمل: مانند سایر هورمون‌های استروئیدی، آندروژن‌ها وارد سلول شده و به رسپتورهای سیتوزولی متصل شده و وارد هسته می‌گردند.

اثرات

۱- تستوسترون برای تکامل طبیعی جنین و نوزاد پسر ضروری بوده و عامل تغییرات عمده دوران بلوغ در جنس مذکر است. تغییرات مردانه دوران بلوغ که تحت تأثیر تستوسترون ایجاد می‌شوند، عبارتند از: بزرگی پنیس و حنجره، تکامل استخوان‌های صورت، رشد موهای صورت، آلت و زیر بغل، تیرگی پوست و بزرگی توده عضلانی

۲- پس از بلوغ، تستوسترون برای حفظ صفات ثانویه جنسی، باروری و میل جنسی، ضروری است.

۳- تستوسترون بر روی سلول‌های مو نیز اثر گذاشته و موجب ریزش مو با الگوی مردانه می‌شود.

۴- تستوسترون اثرات آنابولیک نیز دارد که شامل افزایش سایز و قدرت عضلات و افزایش تولید گلبول‌های قرمز خون هستند.

۵- تستوسترون موجب کاهش دفع نیتروژن اوره می‌شود.

۶- تستوسترون در حفظ تراکم طبیعی استخوان نیز مفید است.

کاربردهای بالینی

هیپوگنادیسم: کاربرد اصلی بالینی آندروژن‌ها، در بیماران مبتلا هیپوگنادیسم است.



جدول ۲۰-۱. کاربردهای اصلی هورمون‌های گنادی و آنتاگونیست‌های آنها

هیپوگنادیسم در زنان	استروژن کنژوگه، اتینیل استرادیول، استرهای استرادیول
درمان جایگزینی هورمونی (HRT)	جزء استروژنی: استروژن کنژوگه، استرادیول، استرون، استریول جزء پروژستینی: پروژسترون، مدروکسی پروژسترون استات
قرص‌های ضد حاملگی خوراکی	ترکیبی: اتینیل استرادیول یا مسترانول به همراه پروژستین پروژستین تنها: نورتیندرول یا نورژسترون
ضد حاملگی‌های تزریقی	مدروکسی پروژسترون عضلانی اتینیل استرادیول و Norelgestromin به صورت پیچ‌های هفتگی اتینیل استرادیول و Etonogestrel به صورت رینگ واژینال ماهانه L- نورژسترون به صورت IUD Etonogestrel به شکل ایمپلنت
ضد بارداری‌های بعد از مقاربت	L- نورژسترون، استروژن، ضد بارداری‌های ترکیبی
دیسمنوره مقاوم یا خونریزی رحمی	استروژن کنژوگه، اتینیل استرادیول، ضد حاملگی خوراکی، آگونیست GnRH، مدروکسی پروژسترون استات تزریقی
ناباروری	کلومیفن، hMG و hCG، آنالوگ GnRH، پروژسترون، بروموکریپتین
القاء سقط	میفه‌پرستون (RU 486) و میزوپرستول
اندومتریوز	ضد حاملگی خوراکی، مدروکسی پروژسترون استات تزریقی، آگونیست GnRH، دنازول
کanser پستان	تاموکسیفن، مهارکننده‌های آروماتاز (آناستروزول)
استئوپروز بعد از یائسگی	استروژن کنژوگه، استرادیول، رالوکسیفن
هیپوگنادیسم در مردان	تستوسترون، متیل تستوسترون، فلوکسی مسترون
تولید آنابولیک پروتئین	اکساندرولون، استانوزولون
هیپرپلازی خوش خیم پروستات (BPH)	فیناستراید
کارسینوم پروستات	آگونیست GnRH، آنتاگونیست رسپتور GnRH، آنتاگونیست رسپتور آندروژن (فلوتامید)
هیرسوتیسم	ضد حاملگی ترکیبی، اسپیرنونلاکتون، فلوتامید، آگونیست GnRH

عوارض جانبی

- شایع‌ترین عارضه جانبی آن عدم ایجاد سقط کامل است.
- عوارض جانبی میزوپرستول عبارتند از: تهوع، استفراغ و اسهال به همراه عوارض دفع محصولات حاملگی (کرامپ و خونریزی)
- به ندرت در بیمارانی که از میفه‌پرستون و میزوپرستول جهت سقط استفاده می‌کنند، عفونت‌های غیرمعمول (مثل کلستری‌دیوم سوردلی) رخ می‌دهد که می‌توانند موجب عفونت شدید، سپسیس و حتی مرگ شوند.



آنتاگونیست‌ها و آنالوگ‌های GnRH

□ آگونیست‌های GnRH

● **انواع:** لوپرولید، آنالوگ GnRH است.

● **مکانیسم عمل:** لوپرولید و سایر آگونیست‌های GnRH با کاهش گنادوتروپین‌ها بویژه LH، موجب کاهش تستوسترون می‌شوند.

● **کاربرد بالینی:** این داروها در درمان سرطان پروستات استفاده می‌شوند. لوپرولید سبب کاهش LH و متعاقباً کاهش تستوسترون می‌شود، لذا از لوپرولید به همراه فلوتامید در هفته اول (برای جلوگیری از افزایش ناگهانی سنتز تستوسترون در اثر عملکرد آگونیستی GnRH) برای درمان کانسر پروستات استفاده می‌شود.

□ آنتاگونیست‌های GnRH

● **انواع:** آبارلیکس و دگاریکس آنتاگونیست‌های رسپتور GnRH هستند.

● **کاربرد بالینی:** این داروها برای درمان کانسر پروستات پیشرفته مورد تأیید قرار گرفته‌اند.



مهارکننده‌های ۵ آلفا - ردوکتاز

□ **فیناستراید:** فیناستراید، مهارکننده ۵ آلفا - ردوکتاز است.

● **مکانیسم عمل:** ۵ آلفا - ردوکتاز، تستوسترون را به دی‌هیدروتستوسترون (DHT) تبدیل می‌کند و بعضی از بافت‌ها به‌ویژه سلول‌های پروستات و فولیکول‌های مو به DHT بیشتر از تستوسترون حساس هستند.

● **عوارض جانبی:** به‌علت عدم تداخل فیناستراید با عملکرد تستوسترون، کمتر از سایر آنتی‌اندروژن‌ها موجب ناتوانی جنسی، ناباروری و اختلال در لیبیدو می‌شود.

● **کاربرد بالینی:** کاربردهای فیناستراید، عبارتند از:

۱- درمان هیپرپلازی خوش خیم پروستات (BPH)

۲- با دوز پائین جهت پیشگیری از ریزش مو با الگوی مردانه

□ **دوتاستراید:** دوتاستراید یک مهارکننده جدید ۵ آلفا - ردوکتاز بوده که نیمه عمر بیشتری نسبت به فیناستراید دارد.

□ **مثال:** کدامیک از داروهای زیر از طریق مهار آنزیم «۵ آلفا - ردوکتاز»، مانع تبدیل تستوسترون به دی‌هیدروتستوسترون می‌شود؟

(پراگمتری میان دوره - دی ۹۷)

(الف) فلوتامید	(ب) سیپروترون
(ج) کتوکونازول	(د) فیناستراید

(الف) (ب) (ج) (د)



مهارکننده‌های تولید استروئید

□ کتوکونازول

● **مکانیسم عمل:** کتوکونازول یک داروی ضدقارچ بوده که تولید استروئیدهای گنادی و آدرنال را مهار می‌کند.

● **کاربرد بالینی:** این دارو در مبتلایان به تومورهای متاستاتیک پروستات پاسخ‌دهنده به استروئید جهت سرکوب استروئیدهای آدرنال، مورد استفاده قرار می‌گیرد.

● **تحریک تولید گلبول قرمز:** آندروژن‌ها برای تحریک تولید گلبول قرمز

در بعضی از آنمی‌ها به کار برده می‌شوند.

● **افزایش وزن:** آندروژن‌ها برای افزایش وزن در مبتلایان به سندرم‌های تحلیل‌برنده مانند ایدز به کار می‌روند.

□ عوارض

۱- در زنان، آندروژن‌ها موجب عوارض زیر می‌شوند:

(الف) **ویریلیزاسیون:** هیرسوتیسم، بزرگی کلیتورس و کلفت شدن صدا
(ب) **اختلالات قاعدگی**

۲- در مردان، مصرف دوزهای بالا آندروژن در مردان سبب فمینیزاسیون (ژنیکوماستی، کوچک شدن بیضه‌ها و ناباروری) می‌شود. این عوارض به‌علت مهار فیزیکی هیپوفیز و تبدیل بخشی از آندروژن‌های آگزوژن به استروژن رخ می‌دهد.

۳- استروئیدهای آنابولیک در هر دو جنس موجب زردی کلستاتیک، افزایش آنزیم‌های کبدی و احتمالاً کارسینوم هپاتوسلولار می‌شوند.

۴- در زنانی که در دوران حاملگی آندروژن آگزوژن مصرف می‌کنند در جنین مؤنث صفات مردانه در دستگاه تناسلی‌شان ایجاد می‌شود.

□ **مثال:** مصرف دوز بالای آندروژن‌ها کدام عارضه را ایجاد نمی‌کند؟

(پراگمتری شهریور ۹۷ - قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])

(الف) زردی کلستاتیک	(ب) افزایش فشار خون
(ج) ژنیکوماستی	(د) صفات ثانویه مردانه در زنان

(الف) (ب) (ج) (د)

آنتی‌اندروژن‌ها

کاهش اثرات آندروژن، یکی از روش‌های مهم درمان بیماری‌های خوش خیم و بدخیم پروستات، بلوغ زودرس، ریزش مو و هیرسوتیسم است.



مهارکننده‌های رسپتور آندروژن

□ **انواع:** فلوتامید، بیکالوتامید، نیلوتامید و انزالوتامید

□ **مکانیسم عمل:** این داروها، آنتاگونیست رقابتی غیراستروئیدی رسپتور آندروژن هستند.

□ **اثرات و کاربرد بالینی:** این داروها اثر آندروژن‌های آندوژن را در بیماران مبتلا به سرطان پروستات (پیشرفته) کاهش می‌دهند.

□ **عوارض جانبی:** ژنیکوماستی، گرگرفتگی، ناتوانی جنسی و هپاتوتوکسیسیته (در بیکالوتامید و نیلوتامید، هپاتوتوکسیسیته کمتر است).
★ **نکته:** اسپیرونولاکتون (دیورتیک نگهدارنده پتاسیم) به علت مهار گیرنده‌های آندروژنی در درمان هیرسوتیسم زنان به کار برده می‌شود.

□ **مثال:** کدام دارو با مهار گیرنده‌های آندروژنی در درمان کارسینوم پروستات به کار می‌رود؟

(پراگمتری اسفند ۹۷ - قطب ۶ کشوری [دانشگاه زنجان])

(الف) لوپرولید	(ب) فلوتامید
(ج) فیناستراید	(د) کتوکونازول

(الف) (ب) (ج) (د)

PLUS

Next Level

یادم باشد که

GUIDELINE & BOOK REVIEW

- ۱- اتینیل استرادیول یک استروژن مصنوعی بوده که در اغلب OCPها به کار برده می‌شود.
- ۲- داروهای ضد حاملگی دارای استروژن، ریسک میگرن را بالا می‌برند.
- ۳- مصرف دی اتیل استیل پسترو (DES) در زنان حامله کتراندیکه است چرا که موجب نازایی و کانسرواژن در نوزادان مؤث می‌شود.
- ۴- مدروکسی پروژسترون استات با دوز بالای عضلانی، تخمدان‌ها را به مدت ۳ ماه سرکوب می‌کند و در درمان اندومتریوز به کار می‌رود.
- ۵- ویژگی منحصر به فرد داروهای SERM (تاموکسیفن و رالوکسیفن) این است که در بعضی از بافت‌ها آگونیست استروژن در برخی از بافت‌ها آنتاگونیست استروژن هستند.
- ۶- تاموکسیفن در درمان و جلوگیری از عود کانسر پستان مفید است.
- ۷- استروژن‌های کنتراگ و رالوکسیفن موجب افزایش تراکم استخوان و پیشگیری از استئوپروز می‌شوند. در افراد دارای سابقه فامیلیال کانسر پستان، رالوکسیفن بر آگونیست‌های استروژن، ارجحیت دارد، چرا که ریسک کانسر پستان را بالا نمی‌برد و حتی کم می‌کند.
- ۸- استفاده از دوز بالای استروئیدهای آنابولیک در مردان، ریسک زردی کلسیاتیک و افزایش ترانس آمینازهای کبدی را بالا می‌برد.
- ۹- عوامل آنتی‌اندروژنی جهت درمان کانسر پروستات متاستاتیک استفاده می‌شوند. فلوتاماید، آنتاگونیست رقابتی ریسپتور آندروژن بوده که در همراهی با آگونیست‌های GnRH در مبتلایان به کانسر پروستات به کار برده می‌شود.
- ۱۰- فیناسترید یک مهارکننده ۵-آلفا-ردوکتاز بوده که با کاهش تولید دی هیدروتستوسترون در پیشگیری از طاسی مردانه مؤثر است.

یادداشت:

ضد بارداری‌های خوراکی ترکیبی

▣ کاربرد بالینی: OCP در زنان مبتلا به هیرسوتیسم ناشی از آندروژن، استفاده می‌شود.

▣ مکانیسم عمل: استروژن این داروها، تولید گلوبولین متصل به هورمون‌های جنسی (SHBG) را در کبد افزایش داده و موجب کاهش آندروژن آزاد در خون می‌شوند.

▣ مثال کدام داروی زیر با مهار آنزیم ۵-آلفا-ردوکتاز باعث کاهش اثرات آندروژن‌ها (DHT) می‌گردد؟ (پراوترنی - اسفند ۹۱)

Finasteride (الف)

Spironolactone (ب)

Flutamide (د)

Mifepristone (ج)

الف ب ج د

▣ مثال مکانیسم اثر فیناسترید در درمان هیپرتروفی خوش خیم پروستات (BPH) کدام است؟ (پراوترنی - اسفند ۸۳)

الف) مهار آنزیم آلفا-ردوکتاز

ب) افزایش میزان استروژن

ج) مهار ساخت تستوسترون

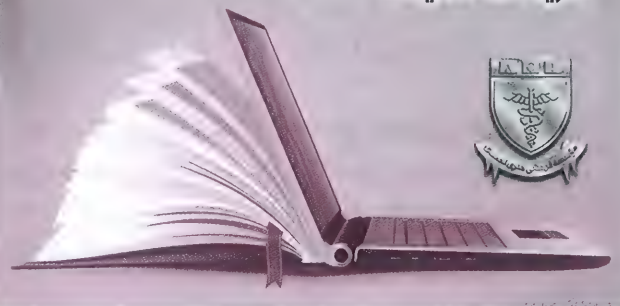
د) اثر آنتاگونیستی بر گیرنده‌های تستوسترون

الف ب ج د

کتاب‌های صوتی و الکترونیکی (Ebook)

خدمتی دیگر

نسخه الکترونیکی (Ebook) مجموعه کتب مؤسسه فرهنگی انتشاراتی دکتر کامران احمدی و کتاب‌های صوتی در سایت مؤسسه و طاقچه عرضه گردیده است. افرادی که تمایل دارند، می‌توانند نسخه الکترونیکی کتاب‌ها (Ebook) و کتاب‌های صوتی را با قیمت مناسب‌تری دریافت نمایند.

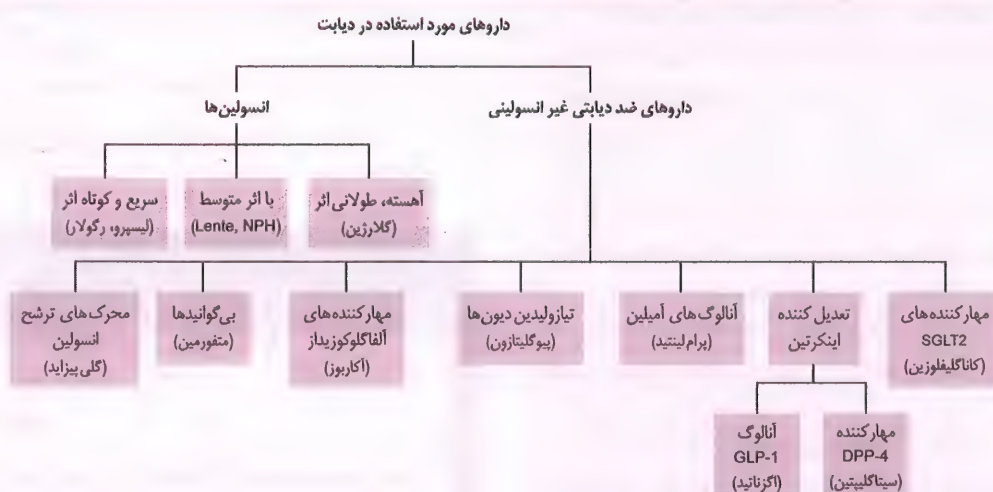


❖ درصد سؤالات فصل ۲۱ در ۲۰ سال اخیر: ۵/۲۳٪

❖ مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

۱- بی‌گوانیدها (اندیکاسیون‌ها و عوارض جانبی)، ۲- انواع انسولین براساس طول مدت اثر، ۳- اندیکاسیون‌ها و عوارض جانبی داروهای ضددیابت

Preview



انسولین

❑ **فیزیولوژی:** انسولین از پروانسولین ساخته می‌شود. پروانسولین شکسته شده و به انسولین و پپتید - C تبدیل می‌شود. پروانسولین، اثر هیپوگلیسمیک خفیفی دارد ولی پپتید - C، عملکرد فیزیولوژیکی ندارد.

❑ **اثرات:** انسولین اثرات مهمی در تمام بافت‌های بدن دارد. رسپتور انسولین که یک تیروزین کیناز ترانس مامبران می‌باشد، خود و پروتئین‌های داخل سلولی را فسفریله می‌کند. ۳ ارگان اصلی هدف انسولین در زیر آورده شده‌اند:

● **کبد:** انسولین ذخیره گلوکز را به شکل گلیکوژن در کبد افزایش می‌دهد. انسولین همچنین کاتابولیسم پروتئین را کاهش داده و سنتز تری‌گلیسرید و تولید VLDL را افزایش می‌دهد. انسولین با افزایش ناقل‌های GLUT2 در غشاهای سلولی کبدی موجب افزایش ورود گلوکز به کبد و تولید گلیکوژن می‌شود.

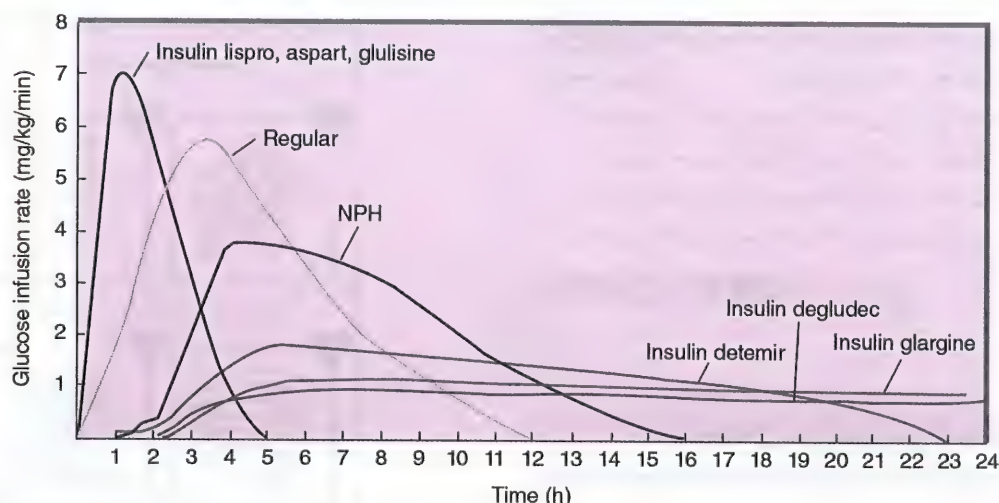


هورمون‌های پانکراس و دیابت

❑ **هورمون‌های آندوکراین پانکراس:** سلول‌های آندوکراین جزایر لانگرهانس پانکراس، هورمون‌های متعددی تولید می‌کنند که عبارتند از:

- ۱- انسولین: هورمون آنابولیک (B یا سلول‌های بتا)
- ۲- گلوکاگون: فاکتور هیپرگلیسمیک (A یا سلول‌های آلفا)
- ۳- آمیلین: تعدیل‌کننده اشتها (سلول‌های بتا)
- ۴- سوماتواستاتین: مهارکننده سکرترین (سلول‌های دلتا)
- ۵- پلی‌پپتید پانکراس: تسهیل‌کننده هضم غذا (سلول‌های F)

❑ **دیابت:** شایع‌ترین بیماری پانکراس که به درمان دارویی نیاز دارد، دیابت است. دیابت با انسولین و داروهای خوراکی پائین‌آورنده قند خون درمان می‌شود.



شکل ۲۱-۱. شدت و مدت اثر انسولین‌های گوناگون

■ **انسولین متوسط‌الاثرب:** انسولین NPH، ترکیبی از انسولین رگولار و پروتامین و روی بوده که موجب تأخیر در شروع اثر و پیک اثر می‌شود.

● **کاربرد بالینی:** انسولین NPH غالباً با انسولین رگولار و انسولین سریع‌الاثرب، ترکیب می‌شود.

■ **انسولین طولانی‌اثر:** انواع اصلاح شده انسولین انسانی هستند و موجب می‌شوند انسولین پایه به مدت ۲۰ ساعت بدون رسیدن به پیک تأمین شود. انسولین‌های طولانی‌اثر معمولاً در هنگام صبح تجویز می‌گردند.

● انواع

- ۱- انسولین گلارژین
 - ۲- انسولین دتمیر (Detemir)
 - ۳- انسولین دگلودک (Degludec)
- **کاربرد بالینی:** انسولین‌های طولانی‌اثر موجب کمک به کنترل گلوکز پایه بدون ایجاد هیپوگلیسمی می‌شوند.

● **کنترل دقیق گلوکز (Tight Control):** کنترل دقیق گلوکز به کمک تجویز مقادیر اندک انسولین طولانی‌اثر (مثل انسولین گلارژین) در هنگام صبح و انسولین کوتاه‌اثر (مثل انسولین لیسپرو) هنگام صرف غذا صورت می‌گیرد. کنترل غیردقیق به کمک دو تزریق انسولین متوسط‌الاثرب در روز انجام می‌شود.

■ عوارض انسولین

● **هیپوگلیسمی:** شایع‌ترین عارضه انسولین، هیپوگلیسمی بوده که ممکن است موجب آسیب مغزی شود. افراد زیر بیشتر در معرض هیپوگلیسمی هستند:

- ۱- افراد مبتلا به بیماری کلیوی پیشرفته
- ۲- افراد مسن
- ۳- کودکان زیر ۷ سال

● **درمان:** در صورت بروز هیپوگلیسمی، تجویز فوری گلوکز (قند یا آب‌نبات خوراکی یا گلوکز وریدی) یا تزریق عضلانی گلوکاگون، ضروری است.

● **عوارض ایمنولوژیک:** شایع‌ترین عارضه ایمنولوژیک، تولید آنتی‌بادی بر علیه انسولین بوده که موجب مقاومت به انسولین یا واکنش‌های آلرژیک می‌شود (شکل ۲-۲۱).

● **عضلات اسکلتی:** انسولین موجب تحریک سنتز گلیکوژن و پروتئین می‌شود. اثرات انسولین در عضلات اسکلتی ناشی از افزایش ناقل‌های GLUT4 است.

● **بافت چربی:** اثرات انسولین در بافت چربی به قرار زیر است:

- ۱- انسولین با فعال کردن لیپوپروتئین لیپاز، موجب تسهیل ذخیره‌سازی تری‌گلیسرید می‌شود.
- ۲- انسولین از طریق ناقل GLUT4، انتقال گلوکز به سلول‌ها را افزایش می‌دهد.
- ۳- انسولین، لیپولیز داخل سلولی را کاهش می‌دهد.

● **انواع انسولین:** انسولین انسانی توسط تکنولوژی DNA نو ترکیب باکتریایی ساخته می‌شود و براساس زمان شروع اثر و طول مدت اثر ۴ نوع مختلف دارد. انواع انسولین در زیر توضیح داده شده‌اند (شکل ۲۱-۱):

■ **انسولین سریع‌الاثرب:** این انسولین‌ها، سریع اثر نموده و سریعاً به پیک فعالیت خود می‌رسند. انسولین‌های سریع‌الاثرب، گلوکز بعد از غذا (Postprandial) را کنترل می‌کنند.

● **انواع تزریقی:** سه نوع آنالوگ تزریقی این انسولین‌ها، عبارتند از:

- ۱- انسولین لیسپرو
- ۲- انسولین آسپارت
- ۳- انسولین گولیزین

● کاربردهای بالینی

- ۱- انسولین‌های سریع‌الاثرب بلافاصله قبل از غذا تجویز می‌شوند و همچنین جهت انفوزیون مداوم زیرجلدی مناسب هستند.
- ۲- انسولین‌های سریع‌الاثرب جهت درمان اورژانسی کتواسیدوز دیابتی غیرعارضه‌دار، به کار برده می‌شوند.

■ **انسولین کوتاه‌اثر:** انسولین رگولار در این گروه قرار دارد. قبل از ایجاد انسولین سریع‌الاثرب، این نوع انسولین جهت کنترل گلوکز بعد از غذا به کار می‌رفت ولیکن باید یک ساعت یا بیشتر قبل از غذا تجویز شود.

● کاربردهای بالینی

- ۱- در اورژانس‌های دیابت مانند کتواسید دیابتی به صورت داخل وریدی تجویز می‌شود.
- ۲- در مصرف روتین روزانه به تنهایی یا در ترکیب با انسولین متوسط‌الاثرب یا طولانی‌اثر به شکل زیرجلدی مصرف می‌گردد.

مثال کدام رژیم درمانی انسولین برای کنترل شدید قندخون (Tight) توصیه می‌شود؟
(پراترنی اسفند ۹۶ - قطب ۵ کشوری [دانشگاه شیراز])

- (الف) تزریق NPH در صبح‌ها و انسولین رگولار در عصرها
(ب) تزریق انسولین رگولار و گلازین به صورت مخلوط در عصرها
(ج) تزریق انسولین رگولار در صبح‌ها و عصرها و مقادیر کم NPH در وعده‌های غذایی
(د) تزریق گلازین در صبح‌ها و مقادیر کم لیسپرو در وعده‌های غذایی

الف ب ج د

داروهای غیرانسولینی ضد دیابت

داروهایی که در درمان دیابت نوع ۲ به کار می‌روند در ۶ دسته زیر تقسیم‌بندی می‌شوند (شکل ۳-۲۱):

- ۱- تحریک‌کننده‌های ترشح انسولین
- ۲- بی‌گوانیدها (متفورمین)
- ۳- تیازولیدین دیون‌ها
- ۴- اینکرتین‌ها
- ۵- مهارکننده‌های آلفا - گلوکوزیداز
- ۶- مهارکننده‌های بازجذب کلیوی گلوکز (SGLT2)

محرک‌های ترشح انسولین

مکانیسم عمل: این داروها کانال‌های پتانسیمی سلول‌های β پانکراس را می‌بندند و موجب تحریک ترشح انسولین می‌شوند. لذا این گروه در بیماران که فاقد سلول‌های β دارای عملکرد هستند (دیابت نوع ۱)، مؤثر نیستند.

انواع: اکثر داروهای این گروه، سولفونیل اوره است.

- **سولفونیل اوره‌های قدیمی:** تولبوتامید، کلرپروپامید
- **سولفونیل اوره‌های نسل دوم:** این گروه قوی‌تر بوده و شامل گلی‌بوراید، گلی‌پیزاید و گلی‌مپیرید هستند.

● **ریپاگلینید و ناتگلینید:** این داروها شروع اثر سریع و مدت اثر کوتاهی داشته و جهت کنترل گلوکز بعد از غذا به کار برده شده و باید دقیقاً قبل از غذا تجویز شوند.

۱- ریپاگلینید (Repaglinide) که یک مگلیتینید است.

۲- ناتگلینید (Nateglinide) که یک مشتق D - فنیل آلانین است.

عوارض

● **هیپوگلیسمی:** تحریک‌کننده‌های ترشح انسولین به ویژه آنهایی که قدرت بالایی دارند مانند گلیبوراید و گلی‌پیزاید می‌توانند موجب هیپوگلیسمی شوند (۱۰۰٪ امتحانی). هرچند خطر هیپوگلیسمی نسبت به مصرف انسولین کمتر است. سولفونیل اوره‌های قدیمی‌تر مانند تولبوتامید و کلرپروپامید به پروتئین‌های سرم متصل می‌شوند و داروهایی که جهت اتصال به پروتئین رقابت می‌کنند، ممکن است هیپوگلیسمی آنها را تشدید نمایند.

● **واکنش‌های آلرژیک:** این داروها گاهی موجب راش یا سایر واکنش‌های آلرژیک می‌شوند.

● **افزایش وزن:** یکی از عوارض شایع این داروها، افزایش وزن است.



شکل ۲۱-۲. عوارض درمان با انسولین (توجه: لیپودیستروفی عبارت است از آتروفی موضعی یا هیپرتروفی زیرجلدی بافت چربی در محل تزریق انسولین)

توجه! امروزه با استفاده از انسولین‌های انسانی نوترکیب، عوارض ایمنولوژیک ناشایع هستند.

مثال یک پسر ۱۳ ساله با دیابت نوع ۱ و با سرگیجه به اورژانس آورده شده است. نتایج تست‌های آزمایشگاهی حاکی از هیپرگلیسمی شدید است. کدام دارو بهترین انتخاب برای کنترل سریع است؟ (پراترنی - شهریور ۱۴۰۰)

(الف) انسولین رگولار
(ب) گلی‌بوراید
(ج) انسولین NPH
(د) انسولین گلازین

الف ب ج د

مثال کدامیک از انواع انسولین را می‌توان به صورت داخل وریدی در بیمار مبتلا به کتواسیدوز دیابتیک تجویز نمود؟ (دستیاری - اردیبهشت ۱۴۰۱)

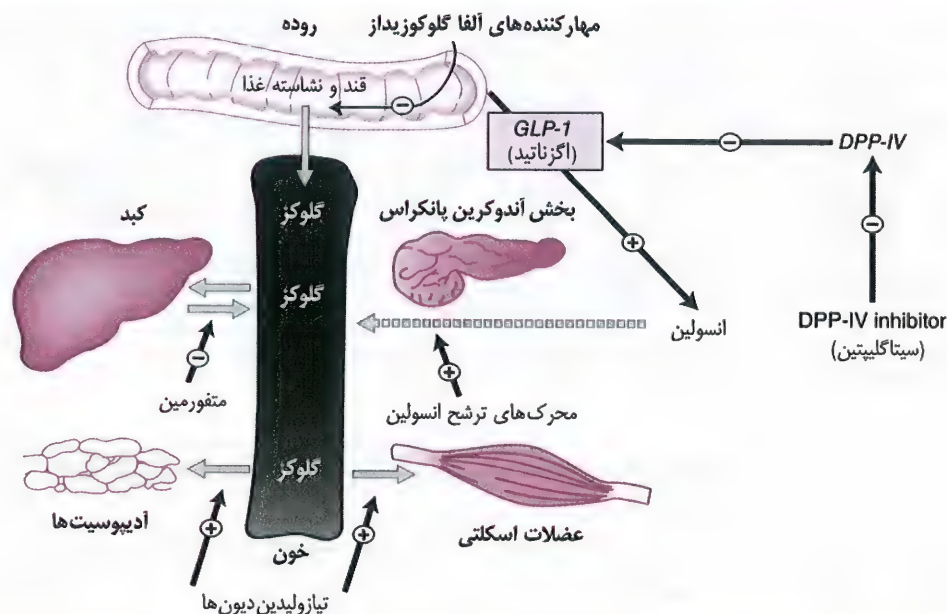
- (الف) گلازین
(ب) دتمیر
(ج) انسولین NPH
(د) رگولار

الف ب ج د

مثال تجویز کدام فراورده انسولینی می‌تواند در کنترل غلظت پایه گلوکز خون در طول شبانه‌روز و بدون ایجاد هیپوگلیسمی مؤثر باشد؟ (دستیاری - مرداد ۹۹)

- (الف) گلازین
(ب) لیسپرو
(ج) رگولار
(د) آسپارت

الف ب ج د



شکل ۲۱-۳. عملکردهای اصلی داروهایی که در درمان دیابت نوع ۲ به کار می‌روند.

مثال احتمال بروز هیپوگلیسمی به دنبال مصرف کدام داروی زیر در بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ بیشتر است؟ (پراگماتیسم - آبان ۱۴۰۰)

- (الف) آکاربوز (ب) دیازوکسید
(ج) گلی پیزاید (د) متفورمین

الف ب ج د

بی‌گوانیدها

انواع داروی اصلی این گروه، متفورمین است. متفورمین گلوکز ناشتا و گلوکز بعد از غذا را کاهش می‌دهد.

اثرات

- ۱- مهار گلوکونئوژنز کبدی و کلیوی
 - ۲- تحریک جذب گلوکز و گلیکولیز در بافت‌های محیطی
 - ۳- آهسته کردن جذب گلوکز از دستگاه گوارش
 - ۴- کاهش گلوکاگون پلازما
- مکانیسم مولکولی: فعال شدن پروتئین‌کیناز توسط AMP موجب کاهش تولید گلوکز در کبد می‌شود.

کاربردهای بالینی

- ۱- در بیماران با مقاومت به انسولین، متفورمین تولید انسولین آندوژن را کاهش و حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهد. این دارو موجب افزایش وزن نمی‌شود به همین دلیل به عنوان انتخاب اول در مبتلایان به دیابت نوع ۲ که اضافه وزن دارند، به کار برده می‌شود.
- ۲- متفورمین خطر ایجاد دیابت در بیماران High risk را کاهش می‌دهد.
- ۳- متفورمین جهت حفظ باروری در زنان مبتلا به عدم تخمک‌گذاری ناشی از سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCO) که شواهدی از مقاومت به انسولین نیز دارند، به کار می‌رود (۱۰۰٪ امتحانی).

جدول ۲۱-۱. طول مدت اثر داروهای ضد دیابت خوراکی

دارو	طول مدت اثر (ساعت)
محرک‌های ترشح انسولین	
کلروپروپامید	تا ۶۰ ساعت
تولبوتامید	۱۲ تا ۱۶
گلی‌میرید	۱۲ تا ۲۴
گلی‌پیزاید	۱۰ تا ۲۴
گلی‌بوراید	۱۰ تا ۲۴
ریاگلینید	۴ تا ۵
ناگلینید	۴
بی‌گوانیدها	
متفورمین	۱۰ تا ۱۲
تiazolidinediones	
پیوگلیتازون	۱۵ تا ۲۴
روزیگلیتازون	بیشتر از ۲۴
مهارکننده‌های آلفا گلوکوزیداز	
آکاربوز	۳ تا ۴
میگلیتول	۳ تا ۴
تعدیل‌کننده اینکرتین	
سیتاگلیپتین	۸ تا ۱۴
مهارکننده‌های SGLT2	
کاناگلیفلوزین	۱۰ تا ۱۴

مثال کدامیک از داروهای پائین آورنده قند خون با بستن کانال‌های بتاسیم در سلول‌های بتا پانکراس موجب افزایش آزاد شدن انسولین می‌شود؟ (پراگماتیسم - آبان ۱۴۰۰)

- (الف) متفورمین (ب) گلوکاگون
(ج) گلی پیزاید (د) آکاربوز

الف ب ج د



شکل ۴-۲۱. بعضی از عوارض داروهای خوراکی ضد دیابت

■ کاربردهای بالینی

۱- این داروها به تنهایی یا در ترکیب با انسولین یا سایر داروهای ضد دیابت خوراکی به کار می‌روند.

۲- تiazolidinedione ها مانند متفورمین خطر ایجاد دیابت در بیماران High risk را کاهش می‌دهند.

۳- پیوگلیتازون همچنین تری‌گلیسریدها را کاهش و HDL را افزایش می‌دهد.

■ عوارض

● **هیپوگلیسمی:** اگر این داروها به تنهایی به کار برده شوند، خطر ایجاد هیپوگلیسمی بسیار اندک است.

● **احتباس مایع:** تiazolidinedione ها می‌توانند موجب احتباس مایع شوند که خود را به صورت آئمی خفیف و ادم نشان داده و ریسک نارسایی قلبی را افزایش می‌دهد.

● **انفارکتوس میوکارد:** روزیگلیتازون خطر انفارکتوس میوکارد را افزایش می‌دهد.

● **توکسیسیته کبدی:** تروگلیتازون به علت ریسک توکسیسیته کبدی از بازار دارویی بسیاری از کشورها خارج شده است. روزیگلیتازون و پیوگلیتازون، اختلال کبدی جدی ایجاد نمی‌کنند با این حال هنوز نیاز به مانیتورینگ آنزیم‌های کبدی دارند.

● **خطر شکستگی استخوان:** در زنانی که تiazolidinedione مصرف می‌کنند، خطر شکستگی استخوان‌ها افزایش می‌یابد.

■ **تداخلات دارویی:** پیوگلیتازون و تروگلیتازون فعالیت سیتوکروم P450 را القاء کرده می‌توانند سطح سرمی برخی داروها مانند OCP و سیکلوسپورین را کاهش دهند.

■ **مثال** مصرف طولانی مدت کدامیک از داروهای ضد دیابت خوراکی، خطر شکستگی‌های استخوان را در زنان افزایش می‌دهد؟

(پرانترنی شهرپور ۹۷ - قطب ۷ کشوری [دانشگاه اصفهان])

- (الف) پیوگلیتازون
(ب) متفورمین
(ج) آکاربوز
(د) سیتاگلیپتین

الف ب ج د

اگزاتید

● **مکانیسم عمل:** پپتید شبه گلوکاگون نوع ۱ (GLP-1) عضوی از خانواده اینکرتین است که از سلول‌های آندوکراین اپی تلیوم در پاسخ به غذا ترشح می‌شود. اینکرتین‌ها موجب اثرات زیر می‌شوند:

■ **عوارض:** بی‌گوانیدها برخلاف سولفونیل اوره‌ها موجب هیپوگلیسمی نمی‌شوند.

● **دیسترس گوارشی:** شایع‌ترین عارضه بی‌گوانیدها، دیسترس گوارشی (تهوع و استفراغ) است.

● **اسیدوز لاکتیک:** بی‌گوانیدها (متفورمین) می‌توانند موجب اسیدوز لاکتیک (به ویژه در مبتلایان به بیماری‌های کلیوی و کبدی، الکلیسم، آنوکسی بافتی و بیماری‌های مزمن قلبی - ریوی) شوند.

■ **مثال** کدامیک از داروهای زیر علاوه بر کاهش قند خون در افراد دیابتی در بیماران مقاوم به انسولین و مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک نیز اثربخشی درمانی دارد؟

- (الف) آکاربوز
(ب) ریپاگلیتید
(ج) متفورمین
(د) گلی‌بوراید

الف ب ج د

■ **مثال** تجویز متفورمین در بیمار دیابتیک و مبتلا به نارسایی کلیوی، کدام عارضه را به دنبال خواهد داشت؟

(پرانترنی اسفند ۹۷ - سؤال مشترک تمام قطب‌ها)

- (الف) افزایش وزن
(ب) اسیدوز لاکتیک
(ج) نارسایی کبد
(د) هیپوگلیسمی

الف ب ج د

تiazolidinedione ها

■ **انواع:** روزیگلیتازون و پیوگلیتازون

■ **مکانیسم عمل:** تiazolidinedione ها، رسپتور γ -PPAR را فعال می‌کنند.

■ **اثرات:** تiazolidinedione ها هم هیپرگلیسمی ناشتا و هم هیپرگلیسمی بعد از غذا را کاهش می‌دهند.

۱- اثر اصلی و اولیه این داروها افزایش جذب گلوکز در عضله و بافت چربی است.

۲- این داروها حساسیت بافت‌های هدف به انسولین را افزایش می‌دهند.

۳- تiazolidinedione ها همچنین گلوکونئوژنز کبدی را مهار کرده و بر روی متابولیسم چربی و توزیع چربی بدن تأثیر می‌گذارند.



مهارکننده‌های آلفا گلوکوزیداز

انواع: آکاربوز و میگلیتول

■ مکانیسم عمل: این داروها، آنزیم آلفا گلوکوزیداز را مهار می‌کنند. آنزیم آلفا گلوکوزیداز برای تبدیل نشاسته‌های کمپلکس و اولیگوساکاریدها و دی‌ساکاریدها به منوساکاریدهایی که قابلیت انتقال از لومن روده به گردش خون را دارد، لازم است.

کاربردهای بالینی

۱- اصلاح هیپرگلیسمی پس از غذا؛ لذا این داروها باید درست قبل از غذا مصرف شوند.

۲- مهارکننده‌های آلفا گلوکوزیداز نیز مانند متفورمین و تیازولیدین دیون‌ها، از ایجاد دیابت نوع ۲ در بیماران High risk پیشگیری می‌کنند (۱۰۰٪ امتحانی).

! **توجه** مهارکننده‌های آلفا گلوکوزیداز بر قند خون ناشتا اثری ندارند.

عوارض جانبی

۱- نفخ، اسهال و درد شکمی از عوارض این داروها هستند.

۲- اگر در بیماری که تحت درمان با مهارکننده‌های آلفا گلوکوزیداز هیپوگلیسمی ایجاد شود باید از گلوکز خوراکی (دکستروز) استفاده کرد و نه از سوکروز

■ **مثال** در درمان هیپوگلیسمی ناشی از کدام دارو نباید از سوکروز برای افزایش قند خون فرد استفاده کرد؟

- (پراوترنی میان دوره - آخر ۹۸)
- (الف) متفورمین (ب) گلی‌بن‌کلامید
(ج) آکاربوز (د) پیوگلیتازون

الف ب ج د

■ **مثال** کدامیک از داروهای زیر در پیشگیری از ابتلا به دیابت نوع ۲ در افراد پره دیابتیک مؤثر نیست؟

- (پراوترنی شهریور ۹۷ - قطب ۳ کشوری [دانشگاه همدان و کرمانشاه])
- (الف) متفورمین (ب) گلی‌پیزاید
(ج) میگلیتول (د) پیوگلیتازون

الف ب ج د



آنالوگ‌های آمیلین

انواع: پراملینتید

■ مکانیسم عمل: پراملینتید یک آنالوگ تزریقی سنتتیک آمیلین است.

● آمیلین: آمیلین یک هورمون با ۳۷ اسید آمینه است که توسط سلول‌های B پانکراس ساخته می‌شود. آمیلین با فعال‌سازی رسپتورهای با تمایل زیاد که در کنترل قند خون و استئوژنز دخالت دارند، موجب کنترل قند خون می‌شود.

اثرات بالینی

۱- پراملینتید، آزادسازی گلوکاگون را مهار می‌کند.

۲- تخلیه معده را کند می‌کند.

۳- اشتها را از طریق CNS کاهش می‌دهد.

■ **فارماکوکینتیک**: بعد از تزریق زیرجلدی پراملینتید، این دارو به سرعت جذب می‌شود و مدت اثر کوتاهی دارد.

۱- تحریک ترشح انسولین از سلول‌های بتا پانکراس بعد از غذا خوردن

۲- تأخیر در تخلیه معده

۳- مهار ترشح گلوکاگون

۴- ایجاد احساس سیری

رسپتور GLP-1 یک رسپتور پروتئین G بوده که با افزایش cAMP موجب افزایش کلسیم داخل سلولی می‌شود.

■ **کاربرد بالینی**: اگر ناتید، لیراگلو تاید، آلی‌گلو تاید و دول‌گلو تاید آنالوگ‌های طولانی اثر تزریقی GLP-1 بوده که در ترکیب با متفورمین یا یک سولفونیل اوره جهت درمان دیابت نوع ۲ به کار می‌روند.

عوارض جانبی

● **اختلالات گوارشی**: مهم‌ترین عارضه جانبی این داروها، اختلالات گوارشی به‌ویژه تهوع در ابتدای درمان است.

● **هیپوگلیسمی**: یکی از مهم‌ترین عوارض این دارو هیپوگلیسمی در هنگامی می‌باشد که اگر ناتید در ترکیب با سولفونیل اوره به کار رفته است.

● **پانکراتیت حاد**: اگر ناتید می‌تواند موجب پانکراتیت حاد کشنده شود.

■ **مثال** کدامیک از داروهای زیر با مکانیسم تبدیل Incretin در درمان دیابت مؤثر است؟

- (الف) اگر ناتید (ب) پراملینتید
(ج) پیوگلیتازون (د) آنالوگ آمیلین

الف ب ج د



سیتاگلیپتین

■ **انواع**: سیتاگلیپتین، ساکساگلیپتین، لیناگلیپتین، آلوگلیپتین و

ویلداگلیپتین

■ **مکانیسم عمل**: این داروها، مهارکننده‌های خوراکی دی‌پپتیدیل پپتیداز ۴ (DPP-4) هستند. آنزیم DPP-4 موجب تخریب GLP-1 و سایر اینکرتین‌ها می‌شود.

اثرات بالینی

۱- این دارو نیز مانند اگر ناتید ترشح انسولین را بهبود می‌بخشد.

۲- از ترشح گلوکاگون جلوگیری می‌کند.

۳- تخلیه معده را به تأخیر انداخته و اثر ضد اشتها دارد.

■ **کاربرد بالینی**: این دارو به تنهایی یا در ترکیب با متفورمین یا تیازولیدین دیون‌ها جهت درمان دیابت نوع ۲ به کار می‌رود.

■ **عوارض جانبی**: مهم‌ترین عوارض جانبی سیتاگلیپتین، سردرد، نازوفارنژیت و عفونت دستگاه تنفسی فوقانی هستند.

■ **مثال** این دارو مهارکننده خوراکی آنزیم دی‌پپتیدیل پپتیداز (DPP-4) بوده و در دیابت نوع ۲ موجب افزایش رهاسازی انسولین و مهار ترشح گلوکاگون می‌شود. کدام مورد صحیح است؟

- (پراوترنی اسفند ۹۴ - قطب ۲ کشوری [دانشگاه تبریز])
- (الف) متفورمین (ب) گلی‌بن‌کلامید
(ج) سیتاگلیپتین (د) آکاربوز

الف ب ج د

- ۱- داروهای طولانی اثر مثل سولفونیل اوره ها، متفورمین، تiazolidinediones دیون ها، اگر ناتیید، سیتاگلیپتین موجب تنظیم قند خون ناشتا و بعد از غذا می شوند.
- ۲- داروهای کوتاه اثر مثل ریآگلینید، پیرامینتید، مهارکننده های آلفا - گلیکوزیداز، قند بعد از غذا را اصلاح می کنند.

داروهای بالابرنده قند خون



گلوکاگون

■ مکانیسم عمل: گلوکاگون توسط سلول های A قسمت آندوکراین پانکراس تولید شده و به واسطه رسپتورهای متصل به پروتئین G در قلب، عضله صاف و کبد اثرات زیر را دارد:

- ۱- افزایش تعداد ضربان قلب و قدرت انقباضی قلب
- ۲- افزایش گلیکوژنولیز و گلوکونئوژنز در کبد
- ۳- شل شدن عضلات صاف (به ویژه در دستگاه گوارش)

■ کاربرد های بالینی

۱- گلوکاگون برای درمان هیپوگلیسمی شدید در افراد دیابتی به کار برده می شود. گلوکاگون جهت افزایش قند خون، به وجود ذخیره های طبیعی گلیکوژن در کبد نیاز دارد. این دارو به صورت وریدی یا عضلانی تجویز می شود.

۲- در مسمومیت شدید با بتا بلوکرها، گلوکاگون مؤثرترین دارو برای تحریک قلب سرکوب شده است، زیرا بدون نیاز به رسپتور β ، میزان cAMP قلبی را بالا می برد.

PLUS

Next Level

یادم باشد که

GUIDELINES BOOK REVIEW

- ۱- انسولین های سریع اثر (لیسپرو، آسپارت و گلیزین)، بلافاصله قبل از غذا تجویز می شوند.
- ۲- انسولین کوتاه اثر (رگولار) جهت کنترل گلوکز بعد از غذا باید یک ساعت یا بیشتر قبل از غذا تجویز شود.
- ۳- انسولین NPH، انسولین متوسط اثر است.
- ۴- انسولین های طولانی اثر (گلارژین، دتیمرو دگلودک)، انسولین پایه را بدون رسیدن به پیک به مدت ۲۰ ساعت تأمین می کنند. انسولین های طولانی اثر معمولاً در هنگام صبح تجویز می شوند.
- ۵- کنترل دقیق گلوکز به کمک تجویز مقادیر اندک انسولین طولانی اثر (مثل انسولین گلارژین) در هنگام صبح و انسولین کوتاه اثر (مثل انسولین لیسپرو) هنگام صرف غذا صورت می گیرد.
- ۶- شایع ترین عارضه جانبی انسولین، هیپوگلیسمی بوده که ممکن است موجب آسیب مغزی شود.

■ کاربرد بالینی: این دارو در ترکیب با انسولین جهت کنترل گلوکز بعد از

غذا به کار می رود.

■ عوارض جانبی: مهم ترین عارضه جانبی پیرامینتید، هیپوگلیسمی و

اختلالات گوارشی است.



مهارکننده های SGLT2

■ انواع: کاناگلیفلوزین، داپاگلیفلوزین، امپاگلیفلوزین

■ مکانیسم عمل: این داروها مهارکننده های SGLT2 (انتقال دهنده های

سدیم - گلوکز) هستند. SGLT2 موجب بازجذب ۹۰٪ گلوکز از کلیه شده و مهار آن سبب گلوکز اوری و کاهش سطح گلوکز در مبتلایان به دیابت نوع ۲ می شود.

■ عوارض جانبی

۱- افزایش عفونت های ژنیتال و مجاری ادراری

۲- هیپوتانسیون و کاهش حجم داخل عروقی ناشی از دیورز اسموتیک

■ مثال کدامیک از داروهای زیر با دفع گلوکز از کلیه اثر ضد دیابت دارد؟

(PHD فارماکولوژی)

(ب) سیتاگلیپتین

(د) پیوگلیتازون

(الف) لیراگلو تاید

(ج) امپاگلیفلوزین

(الف) ب ج د

درمان دیابت



دیابت نوع ۱

■ درمان دیابت نوع ۱: درمان دیابت نوع ۱ شامل موارد زیر است:

۱- تغییر رژیم غذایی

۲- انسولین تزریقی: ترکیب انسولین طولانی اثر (جهت تنظیم قند پایه) و انسولین کوتاه اثر (جهت تنظیم قند بعد از غذا)

۳- پیرامینتید: گاهی جهت کنترل قند پس از غذا، استفاده می شود.

۴- توجه دقیق بیمار به عواملی که نیاز به انسولین را تغییر می دهند، مانند: ورزش، عفونت، سایر استرس ها و عدم رعایت رژیم غذایی

● کنترل سخت گیرانه (Tight control): کنترل سخت گیرانه قند خون به وسیله اندازه گیری مکرر قند خون و تزریق انسولین موجب کاهش عوارض عروقی (شامل آسیب های کلیوی و شبکه چشم) می شود.

! توجه هر چند ریسک هیپوگلیسمی با کنترل سخت گیرانه افزایش می یابد ولیکن فوائد آن ارجح است.



دیابت نوع ۲

■ درمان غیر دارویی: درمان با تغییر رژیم غذایی و کاهش وزن آغاز

می شود.

■ درمان دارویی: درمان دارویی اولیه با متفورمین است. شکست

درمان تک دارویی پس از ۵ سال، شایع است.

- ۱۳- اگر نتوانید می توانید موجب پانکراتیت حاد کشنده شود.
- ۱۴- آکاربوز، آنزیم آلفا گلوکوزیداز را مهار می کند. مهارکننده های آلفا گلوکوزیداز، جذب کربوهیدرات ها را در روده به تأخیر می اندازند.
- ۱۵- عوارض جانبی مهارکننده های SGLT2، عبارتند از:
- الف) افزایش عفونت های ژنتیکال و مجاری ادراری
- ب) هیپوتانسیون و کاهش حجم داخل عروقی ناشی از دیورز اسموتیک
- ۱۶- بی گوانیدها (متفورمین)، تیا زولیدین دیون ها و مهارکننده های آلفا گلوکوزیداز موجب هیپوگلیسمی نمی شوند.
- ۱۷- متفورمین، تیا زولیدین دیون ها و مهارکننده های آلفا گلوکوزیداز از ایجاد دیابت نوع ۲ در بیماران High risk پیشگیری می کنند.
- ۱۸- دو کاربرد مهم گلوکاگون، عبارتند از:
- الف) درمان هیپوگلیسمی شدید
- ب) درمان مسمومیت با بتابلوکرها

- ۷- سولفونیل اوره ها و گلینیدها، محرک ترشح انسولین هستند. تحریک کننده های ترشح انسولین به ویژه آنهایی که قدرت بالایی دارند مانند گلیبوراید و گلی پیزاید می توانند موجب هیپوگلیسمی شوند.
- ۸- یکی از عوارض شایع محرک های ترشح انسولین، افزایش وزن است.
- ۹- متفورمین داروی اصلی، بی گوانیدها بوده و دارای ویژگی های زیر است:
- گلوکز ناشتا و گلوکز بعد از غذا را کاهش می دهد.
 - علاوه بر دیابت، در مبتلایان به سندرم تخمدان پلی کیستیک جهت حفظ باروری به کار برده می شوند.
 - هیپوگلیسمی، دیسترس گوارشی و اسیدوز لاکتیک از عوارض آن هستند.
 - ۱۰- تیا زولیدین دیون ها، رسپتور ۷-PPAR را فعال می کنند.
 - ۱۱- روزیگلیتازون خطر انفارکتوس میوکارد را افزایش می دهد.
 - ۱۲- در زنانی که تیا زولیدین دیون مصرف می کنند، خطر شکستگی استخوان ها افزایش می یابد.

مؤسسه فرهنگی انتشاراتی دکتر کامران احمدی



مؤسسه فرهنگی - انتشاراتی دکتر کامران احمدی با ربع قرن تجربه در زمینه آموزش پزشکی، همواره احترام به شأن و منزلت جامعه پزشکی به عنوان یکی از فرهیخته ترین اقشار جامعه را سرلوحه کار خود قرار داده است؛ به طوری که تبلور آن در سطح علمی و کیفیت کتب مؤسسه به خوبی قابل ملاحظه است طبق آنچه گفته آمد ساختمان جدید مؤسسه فرهنگی دکتر کامران احمدی که در ۷ طبقه مطابق با شأن و منزلت جامعه پزشکی ایران در طی ۲ سال ساخته شد و به آخرین امکانات روز آموزش پزشکی دنیا مجهز گردید.

در این مرکز علاوه بر تالیف و تولید کتب و سایر محصولات فرهنگی، آموزش پزشکی الکترونیک نیز مطابق با آخرین روش های روز دنیا آغاز خواهد شد. لذا از تمام علاقمندان به همکاری نیز دعوت به عمل آورده می شود تا در این فعالیت های بزرگ کشوری و ملی که گام بزرگی در جهت پایه گذاری آموزش پزشکی نوین در ایران خواهد بود، به ما کمک کنند. در نهایت بر این باوریم که این مؤسسه و امکانات آموزشی آن متعلق به ما نبوده و خانه تمام دانشجویان پزشکی و پزشکان ارزشمند کشورمان است.

آدرس مؤسسه فرهنگی - انتشاراتی دکتر کامران احمدی

تهران - خیابان سهوردی شمالی - بالاتر از چهارراه مطهری - کوچه تهمتن - پلاک ۷

۸۸۵ ۳۰ ۱۲۴ - ۸۸۵ ۴۳ ۶۳۸

۸۸۷ ۵۹ ۲۷۷ - ۸۸۷ ۵۴ ۳۱۹



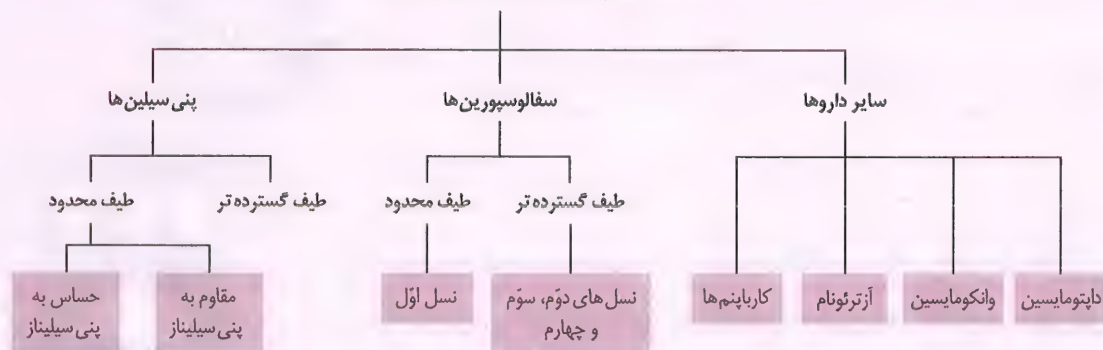
درصد سؤالات فصل ۲۲ در ۲۰ سال اخیر: ۴٪

مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده اند (به ترتیب):

- ۱- اندیکاسیون های سفالوسپورین ها، ۲- فارماکوکینتیک پنی سیلین ها و سفالوسپورین ها، ۳- وانکومایسین، ۴- آزترئونام، ۵- کارباپنم ها

Preview

مهارکننده های سنتز دیواره های سلولی



پنی سیلین ها



طبقه بندی و مکانیسم عمل

□ **طبقه بندی:** تمام پنی سیلین ها حاوی یک حلقه بتالاکتام هستند که برای فعالیت ضدباکتریال آنها لازم است. هیدرولیز حلقه بتالاکتام موجب از بین رفتن فعالیت آنتی باکتریال شده و موجب مقاومت دارویی می گردد.

□ فارماکوکینتیک

۱- پنی سیلین ها بدون تغییر از راه ادرار دفع می شوند، فقط نفی سیلین و آمپی سیلین از راه صفرا دفع می شود.

۲- پروپنسید ترشح توبولی پنی سیلین ها را مهار می کند.

۳- نیمه عمر پلاسمایی بیشتر پنی سیلین ها بین ۳۰ دقیقه تا یک ساعت است. پنی سیلین پروکائین و پنی سیلین بنزاتین G به صورت عضلانی تجویز شده و نیمه عمر طولانی تری دارند.



مهار سنتز دیواره سلولی

□ **بتالاکتام ها:** مهم ترین آنتی بیوتیک هایی که موجب مهار سنتز دیواره سلولی باکتری می شوند، پنی سیلین ها و سفالوسپورین ها هستند. این آنتی بیوتیک ها به علت داشتن یک حلقه چهار عضوی که در تمام آنها مشترک است، بتالاکتام خوانده می شوند.

□ **سایر داروها:** وانکومایسین، فسفومایسین و باسیتراسین هم از سنتز دیواره سلولی جلوگیری می کنند ولی به اهمیت داروهای بتالاکتام نیستند. دایتمایسین که به عنوان جایگزین وانکومایسین به کار می رود به طور مستقیم دیواره سلولی باکتری ها را تخریب می کند.

یادداشت:

۲- بیشتر سوش های استافیلوکوک اورئوس و اغلب سوش های نایسریا گنوره به دلیل تولید بتالاکتاماز به پنی سیلین ها مقاوم هستند.

□ داروهای مقاوم به پنی سیلیناز با طیف اثر بسیار محدود

● انواع: این زیر گروه شامل متی سیلین، نفی سیلین و آگزاسیلین است. سردسته این گروه، متی سیلین است.

! **توجه** متی سیلین چون نفروتوکسیک است به طور نادر از آن استفاده می شود. ● اندیکاسیون ها: این داروها پنی سیلین های مقاوم به پنی سیلیناز بوده و در درمان عفونت های استافیلوکوکی به کار می روند.

● **مقاومت دارویی:** استافیلوکوک های مقاوم به متی سیلین (استاف اورئوس و اپیدرمیدیس مقاوم به متی سیلین)، به تمام انواع پنی سیلین ها مقاوم بوده و اغلب به آنتی بیوتیک های دیگر نیز مقاومت دارند.

□ داروهای حساس به پنی سیلیناز با طیف اثر وسیع تر

● آمپی سیلین و آموکسی سیلین

۱- اندیکاسیون های استفاده از این داروها مشابه اندیکاسیون های پنی سیلین G بوده و همچنین عفونت های ناشی از انتروکوک ها، لیستریا منوسیتوز، E-Coli، پروتئوس میرابیلیس، هموفیلوس آنفلوانزا و مورکسلا کاتارالیس را نیز درمان می کنند.

۲- در عفونت های انتروکوک و لیستریایی، آمپی سیلین به همراه آمینوگلیکوزیدها اثر سینرژستی دارند.

★ **نکته** استفاده توأم این دسته دارویی با مهارکننده های پنی سیلیناز (مانند اسید کلواتیک)، فعالیت ضدباکتریایی آنها را افزایش می دهد.

● **پیراسیلین و تیکارسیلین:** پیراسیلین و تیکارسیلین بر روی باسیل های گرم منفی مثل سودوموناس، انتروباکتر و کلبسیلا مؤثر بوده و با آمینوگلیکوزیدها اثر سینرژیک دارند. پیراسیلین و تیکارسیلین به پنی سیلیناز حساس بوده به همین دلیل اغلب در ترکیب با مهارکننده های پنی سیلیناز (مثل تازوباکتام و اسید کلواتیک) به کار برده می شوند.

□ **مثال** کدامیک از بتالاکتام های زیر علیه عفونت های ناشی از سودوموناس مؤثر است؟ (دستیاری - اردیبهشت ۹۶)

الف) نفی سیلین
ب) پنی سیلین V
ج) پیراسیلین
د) آمپی سیلین

الف) ب) ج) د)



عوارض پنی سیلین ها

□ **آلرژی:** واکنش های آلرژیک شامل کهیر، خارش شدید، تب، تورم مفصلی، آنمی همولیتیک، نفریت و آنفیلاکسی هستند. تقریباً ۵ تا ۱۰٪ از کسانی که سابقه واکنش به پنی سیلین داشته اند، در صورت مصرف مجدد پنی سیلین دچار پاسخ آلرژیک خواهند شد (شکل ۱-۲۲).

● **نفریت اینترستیشیال:** متی سیلین بیشتر از سایر پنی سیلین ها موجب نفریت اینترستیشیال می شود.

● **نوتروپنی:** گاهی نفی سیلین موجب نوتروپنی می شود.

● **راش ماکولوپاپولر:** آمپی سیلین می تواند سبب راش های ماکولوپاپولر (بدون ماهیت آلرژیک) شود.

● **آلرژی متقاطع:** اگر با یک پنی سیلین واکنش آلرژیک رخ دهد، ممکن است همان واکنش با پنی سیلین دیگر ایجاد شود.

۴- اکثر پنی سیلین ها فقط هنگامی از سد خونی - مغزی (BBB) عبور می کند که مننژ ملتهب باشد.

۵- فرآورده های تزریقی آمپی سیلین، پیراسیلین و تیکارسیلین در دسترس هستند. ۶- از آنجایی که مقاومت پنی سیلین ها به اسید معده متفاوت است، لذا فراهمی زیستی خوراکی مختلفی دارند.

□ **مکانیسم عمل:** آنتی بیوتیک های بتالاکتام، داروهای باکتریسیدال هستند. این داروها، سنتز دیواره سلولی را طی مراحل زیر مهار می کنند:

۱- اتصال دارو به آنزیم PBPs (پروتئین های متصل شونده به پنی سیلین) در غشاء سیتوپلاسمی باکتری

۲- مهار واکنش ترانس پتیداسیون

۳- فعال سازی آنزیم های اتولیتیک که موجب ضایعاتی در دیواره سلولی می شوند.

□ **مقاومت دارویی:** مکانیسم های ایجاد مقاومت دارویی به پنی سیلین ها، عبارتند از:

● **ایجاد بتالاکتاماز (پنی سیلیناز):** هیدرولیز آنزیمی حلقه بتالاکتام اثر ضدباکتریایی پنی سیلین ها را از بین می برد. بیشتر استافیلوکوک ها و بسیاری از آرگانیزم های گرم منفی با ایجاد بتالاکتاماز موجب مقاومت به پنی سیلین ها می شوند. ایجاد بتالاکتاماز مکانیسم اصلی مقاومت به پنی سیلین ها است. می توان با اضافه نمودن مهارکننده های بتالاکتاماز مثل کلواتیک اسید، سولباکتام و تازوباکتام به پنی سیلین از ایجاد بتالاکتاماز پیشگیری کرد.

● **تغییر در ساختار PBPs:** مکانیسم دیگر مقاومت دارویی بوده که موجب مقاومت استافیلوکوک به متی سیلین و پنوموکوک به پنی سیلین G می گردد.

● **تغییر در پورین های غشاء خارجی باکتری:** باسیل های گرم منفی (مثل سودوموناس آئروژینوزا) با تغییر در ساختارهای پورینی غشاء خارجی باکتری ها موجب مقاومت به پنی سیلین می شوند.

□ **مثال** کدامیک از پنی سیلین های زیر بیشترین دفع صفراوی را دارد؟ (PHD فارماکولوژی)

الف) کلوزکراسیلین
ب) آموکسی سیلین
ج) نفی سیلین
د) پیراسیلین

الف) ب) ج) د)



کاربردهای بالینی پنی سیلین ها

□ **داروهای حساس به پنی سیلیناز با طیف اثر محدود:** پنی سیلین G سردسته این گروه است. پنی سیلین G به بتالاکتاماز حساس است.

● **اندیکاسیون ها**

۱- پنی سیلین G بر روی استرپتوکوک، مننگوکوک، باسیل های گرم مثبت و اسپروکوت مؤثر است.

۲- پنی سیلین V خوراکی به طور عمده در عفونت های اوروفارنژیال به کار می رود.

۳- پنی سیلین داروی مناسبی برای گنوره نیست ولی داروی انتخابی در درمان سیفلیس است.

۴- در صورت تجویز پنی سیلین به همراه آمینوگلیکوزیدها، فعالیت دارو بر علیه انتروکوک ها افزوده می شود.

● **مقاومت دارویی**

۱- بسیاری از سوش های پنوموکوک (سویه های PRSP) نسبت به پنی سیلین ها مقاوم هستند.

مقاومت دارویی

۱- تفاوت‌های ساختاری سفالوسپورین‌ها با پنی‌سیلین‌ها، حساسیت سفالوسپورین‌ها را به پنی‌سیلیناز کاهش می‌دهد ولیکن بسیاری از باکتری‌ها، از طریق تولید انواع دیگر بتالاکتامازها (که سفالوسپورین‌ها را غیرفعال می‌کند)، موجب مقاومت می‌شوند.

۲- مقاومت همچنین به علت کاهش نفوذپذیری غشاء نسبت به سفالوسپورین‌ها و تغییر در PBPها ایجاد می‌شود.

توجه! استافیلوکوک‌های مقاوم به متی‌سیلین به سفالوسپورین‌ها نیز مقاوم هستند.

مثال کدامیک از سفالوسپورین‌های زیر در بیماران مبتلا به نارسای کلیه نیازی به تعدیل دوز ندارد؟ (پراترنی/اسفند ۹۶ - قطب ۲ کشوری/دانشگاه تبریز)

- (الف) سفتریاکسون
(ب) سفازولین
(ج) سفالکسین
(د) سفپیم

الف ب ج د

سفالوسپورین‌های نسل اول

انواع

- ۱- تزریقی: سفازولین
۲- خوراکی: سفالکسین
اثرات ضد میکروبی

۱- سفالوسپورین‌های نسل اول بر علیه کوکسی‌های گرم مثبت (استافیلوکوک‌ها و استرپتوکوک‌ها) و نیز بسیاری از انواع E-coli و کلبسیلا پنومونیه مؤثر هستند.

۲- سفالوسپورین‌های نسل اول فعالیت کمی بر علیه کوکسی‌های گرم منفی، انتروکوک‌ها، استافیلوکوک‌های مقاوم به متی‌سیلین و اکثر باسیل‌های گرم منفی دارند.

کاربردهای بالینی

- ۱- درمان عفونت با آرگانیسم‌های فوق
۲- پروفیلاکسی جراحی در موارد انتخابی

سفالوسپورین‌های نسل دوم

انواع: سفاکلر، سفوروکسیم، سفپروزیل، سفوتوتان، سفوکسیتین و سفامندول

اثرات ضد میکروبی: سفالوسپورین‌های نسل دوم فعالیت وسیعی علیه آرگانیسم‌های گرم منفی دارند ولی نسبت به داروهای نسل اول علیه گرم مثبت‌ها اثر کمتری دارند.

کاربرد بالینی

- ۱- عفونت‌های بی‌هوازی با باکترئید فراژیلیس: سفوتوتان و سفوکسیتین
۲- عفونت‌های سینوس، گوش و تنفسی با هموفیلوس آنفلوانزا یا موراکسلا کاتارالیس: سفامندول، سفوروکسیم و سفاکلر



شکل ۱-۲۲. عوارض پنی‌سیلین‌ها

اختلالات گوارشی: اختلالات گوارشی ممکن است به علت تحریک مستقیم دستگاه گوارش یا رشد بیش از حد باکتری‌های گرم مثبت یا مخمرها ایجاد شود.

● تهوع و اسهال: پنی‌سیلین‌های خوراکی به ویژه آمپی‌سیلین می‌توانند موجب تهوع و اسهال شوند.

● کولیت سودوممبرانو: کولیت سودوممبرانو یکی از عوارض آمپی‌سیلین است.

سفالوسپورین‌ها

طبقه‌بندی و مکانیسم عمل

طبقه‌بندی: در ساختمان سفالوسپورین‌ها نیز حلقه بتالاکتام وجود دارد. براساس زمان ورود به بازار دارویی، این داروها به نسل اول، دوم، سوم و چهارم طبقه‌بندی شده‌اند که این طبقه‌بندی به طور نسبی با پوشش گرم منفی آنها نیز مطابقت دارد.

فارماکوکینتیک

۱- بیشتر سفالوسپورین‌ها به صورت تزریقی، به کار برده می‌شوند ولی انواع خوراکی آنها نیز وجود دارد.

۲- راه اصلی دفع سفالوسپورین‌های حاوی زنجیره‌های جانبی، کلیوی (ترشح فعال توبولی) بوده؛ ولی می‌توانند تحت متابولیسم کبدی نیز قرار گیرند.

۳- سفوپرازون و سفتریاکسون عمدتاً از طریق صفرا دفع می‌شوند.

۴- اکثر سفالوسپورین‌های نسل اول و دوم حتی از منژ ملت‌هپ هم وارد مایع CSF نمی‌شوند.

مکانیسم عمل: سفالوسپورین‌ها مانند پنی‌سیلین‌ها با اتصال به PBPها بر روی غشاء سلولی باکتری‌ها، سنتز دیواره سلولی را مهار می‌کنند. سفالوسپورین‌ها در برابر داروهای حساس به دارو، باکتری‌سیدال هستند.



سفالوسپورین های نسل چهارم

□ انواع: سفپیم و سفتراولین

□ اثرات ضد میکروبی: سفپیم مقاومت بیشتری به بتالاکتامازهای تولید شده از ارگانیسم های گرم منفی (شامل انتروباکتر، هموفیلوس و نایسریا) دارد.

- ۱- سفپیم هم فعالیت ضد گرم مثبت سفالوسپورین های نسل اول و هم فعالیت ضد گرم منفی نسل سوم را به صورت ترکیبی دارد.
- ۲- سفتراولین بر روی عفونت های ناشی از استافیلوکوک مقاوم به متی سیلین (MRSA) مؤثر است.



عوارض سفالوسپورین ها

□ واکنش های آلرژیک: سفالوسپورین ها می توانند موجب واکنش های آلرژیک از راش پوستی گرفته تا شوک آنافیلاکتیک شوند؛ با این وجود سفالوسپورین ها کمتر از پنی سیلین ها موجب واکنش های آلرژیک می گردند.

۱- اگر متعاقب مصرف یک سفالوسپورین، واکنش آلرژیک رخ دهد، ممکن است با مصرف سایر سفالوسپورین ها نیز روی دهد (واکنش حساسیتی متقاطع).

۲- واکنش حساسیتی متقاطع بین پنی سیلین ها و سفالوسپورین ها ناکامل بوده (۵ تا ۱۰٪)؛ به همین دلیل بیمارانی که به پنی سیلینی آلرژی دارند را می توان گاهی با سفالوسپورین ها درمان نمود ولی اگر سابقه آنافیلاکسی به پنی سیلین وجود داشته باشد، نباید از سفالوسپورین ها استفاده کرد.

• سایر عوارض جانبی

۱- سفالوسپورین ها ممکن است موجب درد متعاقب تزریق عضلانی یا فلیت به دنبال تزریق وریدی شوند.

۲- اگر سفالوسپورین ها همراه با آمینوگلیکوزیدها مصرف شوند، ریسک نفروتوکسیسیته آمینوگلیکوزیدها را افزایش می دهند.

۳- سفالوسپورین های حاوی گروه متیل تیوتترازول شامل سفوپرازون، سفوتتان و سفامندول دارای دو عارضه جانبی زیر هستند:

(الف) هیپوپروترومبینمی

(ب) واکنش دی سولفیرام در صورت همزمان با الکل (اتانول)

سایر داروهای بتالاکتام



آزترئونام

□ اثرات ضد میکروبی: آزترئونام یک منوباکتام است.

۱- آزترئونام در برابر بتالاکتامازهای تولید شده توسط باسیل های گرم منفی مثل کلبسیلا، سودوموناس و سریشیا مقاوم است.

۲- این دارو بر باکتری های گرم مثبت و بی هوازی ها اثری ندارد.

□ مکانیسم عمل: مکانیسم عمل آزترئونام مهار سنتز دیواره سلولی از طریق اتصال به PBP3 است. آزترئونام با آمینوگلیکوزیدها اثر سینرژیک دارد.



سفالوسپورین های نسل سوم

□ انواع: سفتازیدیم، سفوپرازون، سفوتاکسیم، سفیکسیم و سفتریاکسون

□ اثرات ضد میکروبی

۱- این داروها بر ارگانیسم های گرم منفی مقاوم به سایر داروهای بتالاکتام مؤثر هستند.

۲- اکثر سفالوسپورین های نسل سوم بر علیه پروویدنسیا، سریشیا مارسنس، هموفیلوس آنفلوانزا تولید کننده بتالاکتاماز و نایسریا فعال هستند.

۳- این داروها در مقابل گونه های انتروباکتر که بتالاکتاماز وسیع الطیف تولید می کنند، تأثیر کمتری دارند.

۴- فوتاکسیم و سفتریاکسون فعال ترین سفالوسپورین ها علیه پنوموکوک های مقاوم به پنی سیلین (سویه های PRSP) هستند ولی مقاومت نیز در این میان گزارش شده است.

۵- سفوپرازون و سفتازیدیم بر علیه سودوموناس مؤثر هستند.

۶- سفتری زوکسیم علیه باکترئید فرازیلیس مؤثر است.

□ فارماکوکینتیک: به غیر از سفوپرازون و سفیکسیم تمام سفالوسپورین های نسل سوم از سد خونی - مغزی عبور می کنند. سفیکسیم به صورت خوراکی مصرف می شود.

□ کاربرد بالینی: سفالوسپورین های نسل سوم باید فقط برای عفونت های جدی استفاده شوند. بجز در موارد زیر:

• **گنوره:** سفتریاکسون (تزریقی) و سفیکسیم (خوراکی) داروهای ارجح در درمان گنوره هستند.

• **اوتیت میانی حاد:** تزریق یک دوز سفتریاکسون به اندازه رژیم ۱۰ روزه آموکسی سیلین مؤثر است.

□ مثال کدامیک از داروهای زیر بر روی میکروب های گرم منفی اثربخشی بیشتری دارد؟

- (دستپاری - اسفند ۹۷)
- | | |
|-----------------|-----------------|
| (الف) سفتازیدیم | (ب) سفالکسین |
| (ج) سفازولین | (د) پنی سیلین G |

الف ب ج د

□ مثال بیماری ۵۰ ساله با آمبولانس به اورژانس آورده شده است. پس از تشخیص پنومونی و احتمالاً مننژیت کدام گزینه در مرحله انتخاب دارو بایستی در نظر گرفته شود؟ (پرانتری اسفند ۹۵ - قطب ۵ کشوری [دانشگاه شیراز])

(الف) سفالکسین، سفوتتان و سفتریاکسون هر سه بر علیه پنومونی و مننژیت مؤثر هستند.

(ب) در صورت سابقه راش با آموکسی سیلین، سفالوسپورین ها منع مصرف دارند.

(ج) سفتریاکسون از سفالوسپورین های نسل سوم بوده که از سد خونی - مغزی عبور می کند.

(د) تمام سفالوسپورین ها از سد خونی - مغزی عبور می کنند.

الف ب ج د

مثال کدامیک از موارد زیر از مزایای مروپنم نسبت به ایمی پنم است؟

(دستیاری - مرداد ۹۹)

الف) اثربخشی در عفونت‌های سودوموناسی

ب) ریسک کمتر بروز تشنج

ج) عوارض گوارشی کمتر

د) سمیت کبدی کمتر

الف) ب) ج) د)



مهارکننده‌های بتالاکتاماز

انواع: کلاولانیک اسید، سولباکتام و تازوباکتام مهارکننده‌های

بتالاکتاماز بوده که به همراه پنی‌سیلین‌های هیدرولیزه شونده، تجویز می‌شوند.

● **اثرات ضد میکروبی:** این داروها علیه بتالاکتامازهای گذشته توسط پلاسמיד (از جمله گنوکوک، استرپتوکوک، E-Coli و هموفیلوس آنفلوانزا) بیشتر مؤثر بوده ولی بتالاکتامازهای قابل القاء کروموزومی (مانند انتروباکتر، سودوموناس و سراشیا) را به خوبی مهار نمی‌کنند.

مثال آنزیم بتالاکتاماز کدامیک از میکروارگانیسم‌های زیر، با کلاولانیک

(پراترنی میان دوره - آبان ۹۶)

اسید مهار می‌شود؟

ب) هموفیلوس آنفلوانزا

الف) انتروباکتر

د) سراشیا

ج) سودوموناس

الف) ب) ج) د)

سایر داروهای مؤثر بر غشاء یا دیواره سلولی



وانکومایسین

مکانیسم عمل: وانکومایسین یک گلیکوپروتئین باکتریسیدهال بوده که

از طریق اتصال به D-Ala-D-Ala، ترانس گلیکوزیلایون را مهار می‌کند.

فارماکوکینتیک: وانکومایسین از طریق خوراکی جذب نشده و برای

درمان انتروکولیت باکتریایی به صورت خوراکی استفاده می‌شود. در تجویز تزریقی، وانکومایسین به اکثر بافت‌ها نفوذ کرده و به صورت تغییر نیافته از ادرار دفع می‌شود.

توجه در مبتلایان به اختلالات کلیوی، دوز وانکومایسین باید تعدیل شود.

کاربردهای بالینی: وانکومایسین طیف اثر محدودی دارد و در

عفونت‌های خطرناک ناشی از ارگانیسم‌های گرم مثبت مقاوم به دارو به کار می‌رود. این موارد، عبارتند از:

۱- استافیلوکوک‌های مقاوم به متی‌سیلین (MRSA)

۲- پنوموکوک‌های مقاوم به پنی‌سیلین (همراه با سفتریاکسون)

۳- درمان عفونت‌های ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل

توجه تیکوپلانین و تلاوانسین و سایر مشتقات گلیکوپپتیدی، خواص مشابهی دارند.

فارماکوکینتیک: آرترونوم به صورت وریدی تجویز می‌شود. دفع

آرترونوم کلیوی بوده و نیمه عمر آن در نارسایی کلیوی، طولانی‌تر است.

عوارض جانبی: ناراحتی گوارشی، سردرد، سرگیجه، راش پوستی و به

ندرت هپاتوتوکسیسیته

توجه آرترونوم با پنی‌سیلین‌ها واکنش آلرژیک متقاطع ندارد.

مثال کدامیک از داروهای آنتی‌بیوتیکی زیر، یک منوباکتام بوده و طیف اثر

باریک داشته به طوری که برخی باسیل‌های گرم منفی از جمله سودوموناس،

کلبسیلا و سراشیا مؤثر است؟ (پراترنی شهریور ۹۳ - دانشگاه آزاد اسلامی)

ب) سفازولین

الف) ایمی پنم

د) آرترونوم

ج) فسفومایسین

الف) ب) ج) د)

ایمی پنم، مروپنم، ارتاپنم و دُری پنم

مکانیسم عمل: این داروها از دسته کارباپنم‌ها (از لحاظ ساختاری با

پنی‌سیلین‌ها متفاوت بوده ولیکن دارای حلقه بتالاکتام هستند) بوده و به بتالاکتامازها حساسیت کمی دارند.

اثرات ضد میکروبی

۱- این داروها علیه کوکسی‌های گرم مثبت (شامل برخی پنوموکوک‌های

مقاوم به پنی‌سیلین)، باسیل‌های گرم منفی و بی‌هوازی‌ها به کار می‌روند.

۲- کارباپنم‌ها (به جزء ارتاپنم) بر روی سودوموناس آئروژینوزا و آسینتوباکتر مؤثر هستند.

توجه در عفونت‌های سودوموناسی، کارباپنم‌ها در همراهی با آمینوگلیکوزیدها تجویز می‌شوند.

کاربرد بالینی

۱- کارباپنم‌ها داروی انتخابی در درمان عفونت‌های ناشی از انتروباکتر،

سیتروباکتر و گونه‌های سراشیا هستند (۱۰۰٪ امتحانی).

۲- کارباپنم‌ها برای عفونت‌های مقاوم به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها به کار برده می‌شوند ولی استافیلوکوک‌های MRSA به آن مقاوم هستند.

● **ایمی پنم:** از آنجایی که ایمی پنم سریعاً توسط آنزیم دهیدروپپتیداز I کلیوی غیرفعال می‌شود، لذا به همراه سیلاستین (مهارکننده آنزیم فوق) تجویز می‌شود. عوارض جانبی ایمی پنم - سیلاستین، عبارتند از:

۱- اختلالات گوارشی

۲- راش پوستی

۳- در دوزهای بالاتر، توکسیسیته CNS (کانفیوژن، آنسفالوپاتی و تشنج)

۴- واکنش آلرژیک متقاطع نسبی با پنی‌سیلین‌ها وجود دارد.

توجه دوز ایمی پنم باید در نارسایی کلیه کاهش داده شود تا از ایجاد تشنج جلوگیری شود.

● **مروپنم:** مروپنم شبیه ایمی پنم بوده ولیکن با دهیدروپپتیداز کلیوی

متابولیزه نمی‌شود و احتمال بروز تشنج با این دارو کمتر است.

● **ارتاپنم:** ارتاپنم نیمه عمر طولانی‌تری دارد ولی بر روی انتروکوک و

سودوموناس کمتر مؤثر است. تزریق عضلانی ارتاپنم موجب درد و تحریک می‌شود.



دایتمایسین

مکانیسم عمل: یک لیپوپتید حلقوی جدید با طیف اثری مشابه وانکومایسین بوده و با قرار گرفتن بر روی غشاء سیتوپلاسمی، موجب نشت پتاسیم و مرگ سلولی می‌شود.

کاربرد بالینی: دایتمایسین علیه انتروکوک و استافیلوکوک مقاوم به وانکومایسین، مؤثر است.

فارماکوکینتیک: دایتمایسین، دفع کلیوی دارد.

عوارض جانبی: از آنجایی که دایتمایسین ممکن است موجب میوپاتی شود، در طی درمان باید کراتین فسفوکیناز مانیتور شود.

PLUS

Next Level

یادم باشد که

GUIDELINE & BOOK REVIEW

- ۱- مکانیسم اصلی ضدباکتریایی پنی سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها عبارتند از: جلوگیری از ساخت پپتیدوگلیکان در دیواره سلولی است.
- ۲- پنی سیلین‌ها بدون تغییر از راه ادرار دفع می‌شوند، فقط نفی سیلین و آمپی سیلین از راه صفرا دفع می‌گردند.
- ۳- درمان انتخابی گنوره (سوزاک) عبارت است از: Single dose سفتریاکسون عضلانی، داروهای جایگزین برای گنوره عبارتند از: سفیکسیم، آزیترومایسین و اسپکتینومایسین
- ۴- درمان انتخابی در سفیلیس عبارت است از: Single dose پنی سیلین G بنزاتین به میزان ۲/۴ میلیون واحد عضلانی. اگر بیمار به پنی سیلین، آلرژی داشته باشد می‌توان از داکسی سیکلین یا تتراسیکلین خوراکی به مدت ۱۵ روز (و نه ۷ روز) استفاده کرد.
- ۵- متی سیلین بیشتر از سایر پنی سیلین‌ها موجب نفرت اینترستیشیال می‌شود.
- ۶- دوز ایمی پنم در افراد مبتلا به نارسایی کلیه باید کاهش داده شود تا از تشنج جلوگیری شود.
- ۷- بین پنی سیلین‌ها و آرترونام، واکنش آلرژیک متقاطع وجود ندارد ولی بین پنی سیلین‌ها و کارباپنم‌ها (مثل ایمی پنم و مروپنم) واکنش آلرژیک متقاطع نسبی وجود دارد.
- ۸- سفوتاکسیم و سفتریاکسون، مؤثرترین سفالوسپورین‌ها بر علیه پنوموکوک‌های مقاوم به پنی سیلین هستند؛ اضافه کردن وانکومایسین در موارد مقاوم توصیه می‌شود.
- ۹- تغییر ساختمانی پروتئین‌های متصل شونده به پنی سیلین (PBP)، اساس مقاومت پنوموکوک به پنی سیلین G است.
- ۱۰- تغییر ساختمانی در جزء D-Ala-D-Ala زنجیره پنتاپپتیدی پپتیدوگلیکان، اساس مقاومت به وانکومایسین است.
- ۱۱- درمان عفونت با لیستریا منوسیتوزن شامل آمپی سیلین با یا بدون آمینوگلیکوزید (جنتامایسین) است. تری متوپریم - سولفامتوکسازول نیز ممکن است مؤثر باشد. وجود باسیل‌های گرم مثبت شبیه دیفترئوئید در مایع CSF یک بیمار سالخورده به نفع عفونت با لیستریا منوسیتوزن

مقاومت به وانکومایسین: دو مقاومت مهم به وانکومایسین، عبارتند از:

- ۱- انتروکوک‌های مقاوم به وانکومایسین
 - ۲- استافیلوکوک‌های مقاوم به وانکومایسین
- توجه:** علت ایجاد مقاومت به وانکومایسین جایگزینی D-lactate به جای D-Ala بوده که از اتصال وانکومایسین به دیواره سلولی جلوگیری می‌کند.

عوارض جانبی

- ۱- لرز، تب، فلیپت
- ۲- اُتوتوکسیسیته و نفروتوکسیسیته
- ۳- انفوزیون سریع وریدی وانکومایسین ممکن است به علت ترشح هیستامین موجب فلاشینگ منتشر (سندرم مرد قرمز) شود.

مثال: کدامیک از آنتی بیوتیک‌های زیر در عفونت‌های ناشی از استافیلوکوک مقاوم به متی سیلین، انتخاب اول است؟ (پرانتزنی میان دوره - آبان ۱۴۰۰)

- الف) پنی سیلین V ب) آمپی سیلین
ج) وانکومایسین د) سفکسیم

الف) ب) ج) د)



فسفومایسین

- مکانیسم عمل:** فسفومایسین یک آنتی متابولیت مهارکننده انول پیرووات ترانسفراز سیتوزولی است.
- مقاومت دارویی:** مقاومت به فسفومایسین از طریق کاهش تجمع دارو در داخل سلول ایجاد می‌شود.
- فارماکوکینتیک:** فسفومایسین از طریق کلیه دفع می‌شود.
- کاربرد بالینی**
- ۱- غلظت ادراری فسفومایسین برای اکثر پاتوژن‌های ادراری مؤثر است. تک دوز فسفومایسین، نسبت به یک دوره ۷ روزه درما با فلوروکینولون‌ها کمتر مؤثر است؛ از طرفی اگر با دوزهای متعدد تجویز شود، مقاومت دارویی سریعاً ایجاد شده و به صورت شایع اسهال رخ می‌دهد.
 - ۲- فسفومایسین در درمان برخی از عفونت‌ها با آنتی بیوتیک‌های بتا لاکتام و کینولونی اثرات سینرژیک دارد.



باسیتراکسین

- مکانیسم عمل:** باسیتراکسین مراحل پایانی ساخت دیواره سلولی را در آرگانایسم‌های گرم مثبت مختل می‌کند.
- عوارض:** باسیتراکسین نفروتوکسیسیته بالایی دارد، به همین دلیل فقط به صورت موضعی استفاده می‌شود.



سیکلوسرین

- مکانیسم عمل:** یک آنتی متابولیت است که مانع اتصال D-Ala به زنجیره جانبی پپتیدوگلیکان می‌شود.
- کاربرد بالینی:** به علت احتمال ایجاد عوارض نورولوژیک (ترمور، تشنج و سایکوز) از سیکلوسرین فقط برای درمان سل مقاوم به داروهای خط اول استفاده می‌شود.

است. عفونت با لیستریا منوسیتوژن در افراد زیر شایع تر است:

(الف) نوزادان

(ب) بیماران سالخورده

(ج) درمان با داروهای سرکوب کننده ایمنی

۱۲- در افرادی که در گذشته، به پنی سیلین واکنش شدید آلرژیک (آنافیلاکسی) نشان داده اند، نباید سفالوسپورین یا کاربپنم تجویز کرد.

۱۳- دو کاربرد مهم وانکومایسین، عبارتند از:

(الف) درمان عفونت های ناشی از استافیلوکوک مقاوم به متی سیلین

(ب) درمان کولیت ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل

۱۴- سفتازیدیم یک سفالوسپورین نسل سوم بوده که بر روی سودوموناس آئروژینوزا مؤثر است.

۱۵- سفتریاکسون طولانی ترین نیمه عمر را در بین تمام سفالوسپورین ها دارد (۶ تا ۸ ساعت)، لذا دوز آن یکبار در روز است. دفع سفتریاکسون از طریق صفرا است، لذا در مبتلایان به نارسایی کلیه می توان از آن استفاده کرد.

۱۶- پیپراسیلین و تیکارسیلین بر روی باسیل های گرم منفی مثل سودوموناس، انتروباکتر و کلبسیلا مؤثر بوده و با آمینوگلیکوزیدها اثر سینرژیک دارند.

۱۷- راه اصلی دفع سفالوسپورین ها، کلیوی است؛ فقط سفوپرازون و سفتریاکسون عمدتاً از طریق صفرا دفع می شوند.

۱۸- به غیر از سفوپرازون و سفیکسیم تمام سفالوسپورین های نسل سوم از سدخونی - مغزی عبور می کنند.

۱۹- سفالوسپورین های نسل سوم بر آرگانایسم های گرم منفی مقاوم به سایر داروهای بتا لاکتام مؤثر هستند.

۲۰- آرترونام بر علیه باسیل های گرم منفی مثل کلبسیلا، سودوموناس و سراسیا مؤثر است.

۲۱- کاربپنم ها داروهای انتخابی در درمان عفونت های ناشی از انتروباکتر، سیتروباکتر و سراسیا هستند.

۲۲- از آنجایی که ایمی پنم سریعاً توسط آنزیم دهیدروپپتیداز I کلیوی غیرفعال می شود، لذا به همراه سیلاستین (مهارکننده آنزیم فوق) تجویز می شود.

۲۳- در بین کاربپنم ها، احتمال بروز تشنج با مروپنم کمتر است.

۲۴- در مبتلایان به اختلالات کلیوی، دوز وانکومایسین باید تعدیل شود.

۲۵- Red man Syndrome، عارضه جانبی وانکومایسین است.



مؤسسه فرهنگی انتشاراتی دکتر کامران احمدی

آزمون های آنلاین

مؤسسه فرهنگی انتشاراتی دکتر کامران احمدی از سال ۱۳۹۹ و سپس هر ساله اقدام به برگزاری آزمون های اینترنتی آنلاین با کیفیت بسیار بالا می کند. ویژگی های منحصر به فرد این آزمون ها به قرار زیر است:

✓ پاسخ تشریحی به سؤالات پس از هر آزمون

✓ سؤالات استاندارد

✓ پراکندگی سؤالات از مباحث مهم براساس آنالیز آماری

✓ گزارشی از وضعیت هر داوطلب (شامل تعداد و درصد سؤالات غلط، صحیح و نزده)

✓ هر آزمون، ترکیبی از سؤالات آسان، متوسط و دشوار بوده، اگرچه تأکید بر روی سؤالات متوسط می باشد

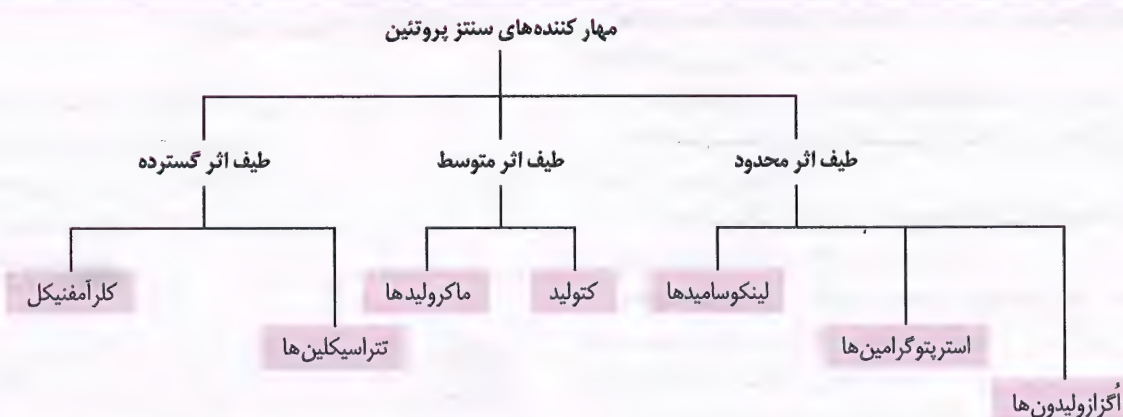
برای اطلاعات بیشتر و تاریخ و مفاد هر آزمون به سایت www.kaci.ir مراجعه کنید.

درصد سؤالات فصل ۲۳ در ۲۰ سال اخیر: ۳۸/۳٪

مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

- ۱- عوارض جانبی تتراسیکلین‌ها، ۲- اندیکاسیون‌های تجویز ماکرولیدها، ۳- کلیندامایسین (کاربرد و عوارض)، ۴- عوارض کلرامفنیکل، ۵- لینزولید

Preview



● **کلرامفنیکل (C):** کلرامفنیکل به زیر واحد 50s ریبوزومی متصل شده و ترانس پپتیداسیون را بلوک می‌کند (بلوک مرحله ۲).

● **ماکروولیدها (M):** تلیترومایسین، کلیندامایسین و ماکروولیدها به زیر واحد 50s ریبوزومی متصل شده و ترانس پپتیداسیون را بلوک می‌کنند (بلوک مرحله ۲)

● **استرپتوگرامین‌ها:** استرپتوگرامین‌ها برای اکثر ارگاناسم‌ها باکتری‌سیدال هستند. استرپتوگرامین‌ها به زیر واحد 50s ریبوزوم متصل شده و کانال خروجی ریبوزوم را مسدود می‌کند. همچنین سنتز tRNA را مهار می‌کنند (tRNA آزاد در داخل سلول کم می‌شود).

● **لینزولید:** لینزولید عمدتاً باکتریواستاتیک بوده و به زیر واحد 50s ریبوزومی متصل می‌شود. لینزولید با بلوک تشکیل کمپلکس سه‌گانه "tRNA - ریبوزوم - mRNA" شروع سنتز پروتئین را مهار می‌کند.

□ **توکسیسیته انتخابی دارویی:** عوارض انتخابی مهارکننده‌های سنتز پروتئین باکتری به واسطه تفاوت در محل هدف آنها قابل توجیه است.

مکانیسم عمل

اکثر آنتی‌بیوتیک‌های این فصل، مهارکننده‌های باکتریواستاتیک سنتز پروتئین در سطح ریبوزوم هستند. محل اتصال این آنتی‌بیوتیک‌ها (بجز تتراسیکلین) بر روی زیر واحد ریبوزومی 50s است (شکل ۱-۲۳).

مراحل سنتز پروتئین باکتری

- **مرحله ۱:** tRNA حاوی اسید آمینه ۶ (t6) به ریبوزوم 70s متصل می‌شود.
- **مرحله ۲ (ترانس پپتیداسیون):** tRNA پپتیدیل (t5) اسید آمینه‌های ۱ تا ۵ را به اسید آمینه ۶ متصل می‌کند.
- **مرحله ۳:** رهاسازی tRNA فاقد اسید آمینه
- **مرحله ۴ (ترانس لوکاسیون):** tRNA متصل به ۶ اسید آمینه به محل پپتیدیل (p-Site) منتقل می‌شود.

مکانیسم عمل آنتی‌بیوتیک‌ها

- **تتراسیکلین‌ها (T):** تتراسیکلین‌ها به زیر واحد 30s ریبوزومی متصل شده و از اتصال tRNA شارژ شده با اسید آمینه به رسپتور کمپلکس ریبوزوم - mRNA جلوگیری می‌کند (بلوک مرحله ۱).

۳- کلامیدیا

۴- مایکوپلاسما

۵- برخی از تک یاخته‌ها (پروتوزا)

نکته‌ای بسیار مهم مقاومت به تتراسیکلین‌ها شایع است.

کاربردهای بالینی

● کاربردهای اولیه

۱- تتراسیکلین‌ها برای درمان عفونت‌های مایکوپلاسما پنومونیه (در بزرگسالان)، ریکتزیا، کلامیدیا، ویبریوها و بعضی از اسپیروکت‌ها، انتخابی هستند.

۲- داکسی‌سیکلین جهت درمان اولیه پنومونی اکتسابی از جامعه به عنوان جایگزین ماکرولیدها به کار می‌رود (شکل ۲-۲۳).

● کاربردهای ثانویه

۱- داروی جایگزین در درمان سیفلیس

۲- درمان عفونت‌های تنفسی حساس به تتراسیکلین‌ها

۳- پیشگیری از عفونت در مبتلایان به برونشیت مزمن

۴- درمان لپتوسپیروز

۵- درمان آکنه

● **کاربردهای انتخابی:** تتراسیکلین در درمان زخم‌های گوارشی ناشی از هلیکوباکتر پیلوری به کار برده می‌شود.

۱- مینوسیکلین در درمان ناقلین مننگوکوک استفاده می‌شوند.

۲- داکسی‌سیکلین برای پیشگیری از مالاریا، در درمان آمیبیاز و بیماری لایم به کار برده می‌شود.

۳- دمکلوسیکلین در درمان تومورهای ترشح‌کننده ADH به کار برده می‌شود. زیرا اثرات کلیوی ADH را مهار می‌کند.

● **تیگسیکلین:** تیگسیکلین از مشتقات مینوسیکلین بوده که دارای طیف عمل وسیعی مشتمل بر ارگاناسم‌های مقاوم به تتراسیکلین‌های استاندارد بوده و علیه ارگاناسم‌های زیر مؤثر است:

۱- کوکسی‌های گرم مثبت مقاوم به متی‌سیلین و وانکومایسین

۲- باکتری‌های گرم منفی تولیدکننده بتالاکتاماز

۳- بی‌هوازی‌ها

۴- کلامیدیا

۵- مایکوباکتری‌ها

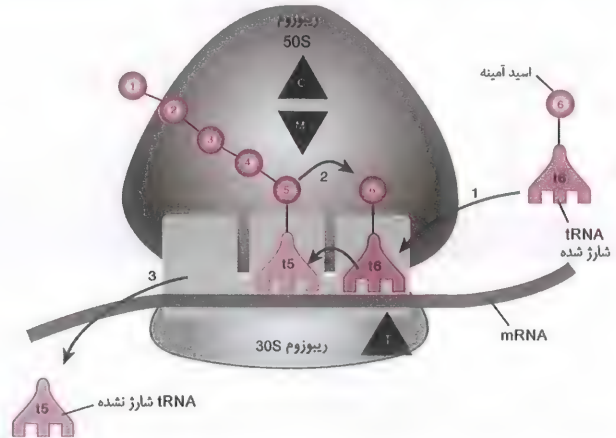
● **توجه** این دارو تنها به صورت وریدی مصرف می‌شود.

عوارض

● **اختلالات گوارشی:** اثرات تتراسیکلین‌ها بر روی دستگاه گوارش از حالت تهوع و اسهال تا کولیت شدید و تهدیدکننده حیات متغیر است. تغییر در فلور طبیعی موجب کاندیدیاز (دهانی و واژینال) و به طور نادر عفونت‌های باکتریال اضافه شوند با استافیلوکوک اورئوس و کلوستریدیوم دیفیل می‌شود.

● **استخوان‌ها و دندان‌ها:** قرار گرفتن جنین در معرض تتراسیکلین‌ها می‌تواند موجب دیسپلازی مینای دندان و اختلالات در رشد استخوان شود. تتراسیکلین‌ها در کودکان خردسال نیز می‌توانند موجب دیسپلازی مینا و دفورمیتی تاج دندان‌های دائمی شوند. مصرف تتراسیکلین‌ها در دوران حاملگی ممنوع است (۱۰۰٪ امتحانی).

● **هپاتوتوکسیسیته:** دوز بالای تتراسیکلین‌ها در زنان حامله و یا در مبتلایان به بیماری‌های زمینه‌ای کبدی می‌توانند اختلال عملکرد کبدی و حتی نکرورز کبدی ایجاد کنند.



شکل ۱-۲۳. مراحل سنتز پروتئین باکتری و محل اثر آنتی‌بیوتیک‌ها
C: کلرامفنیل، M: ماکرولیدها، T: تتراسیکلین‌ها

مثال مکانیسم آثار ضدباکتریایی داکسی‌سیکلین کدام است؟

(برائترنی شهرپور ۹۸ - دانشگاه آزاد اسلامی)

الف) آنتاگونیست فعالیت ترانسلوکاز باکتریایی

ب) اتصال به بخش زیر واحد 50S ریبوزومی

ج) مهار RNA پلی‌مراز وابسته به DNA

د) تداخل با اتصال آمینواسیل - tRNA به ریبوزوم باکتریایی

الف ب ج د

تتراسیکلین‌ها

□ **طبقه‌بندی:** تتراسیکلین، آنتی‌بیوتیک‌های باکتریواستاتیک وسیع‌الطیفی

هستند.

□ **مکانیسم عمل:** تتراسیکلین به زیر واحد 30S ریبوزوم متصل شده و از

اتصال tRNA شارژ شده جلوگیری می‌کند (بلوک مرحله ۱).

□ **فارماکوکینتیک**

۱- میزان جذب خوراکی تتراسیکلین‌ها متغیر بوده و ممکن است توسط غذا و کاتیون‌های چندظرفیتی مانند کلسیم، آهن و آلومینیوم مختل شود.

۲- تتراسیکلین‌ها توزیع بافتی گسترده‌ای داشته و از جفت عبور می‌کنند.

۳- تمام تتراسیکلین‌ها وارد چرخه انتروهپاتیک می‌شوند.

۴- دفع داکسی‌سیکلین عمدتاً از راه مدفوع و دفع سایر تتراسیکلین‌ها بیشتر از راه ادرار است.

۵- نیمه عمر داکسی‌سیکلین و مینوسیکلین طولانی‌تر از سایر تتراسیکلین‌ها است.

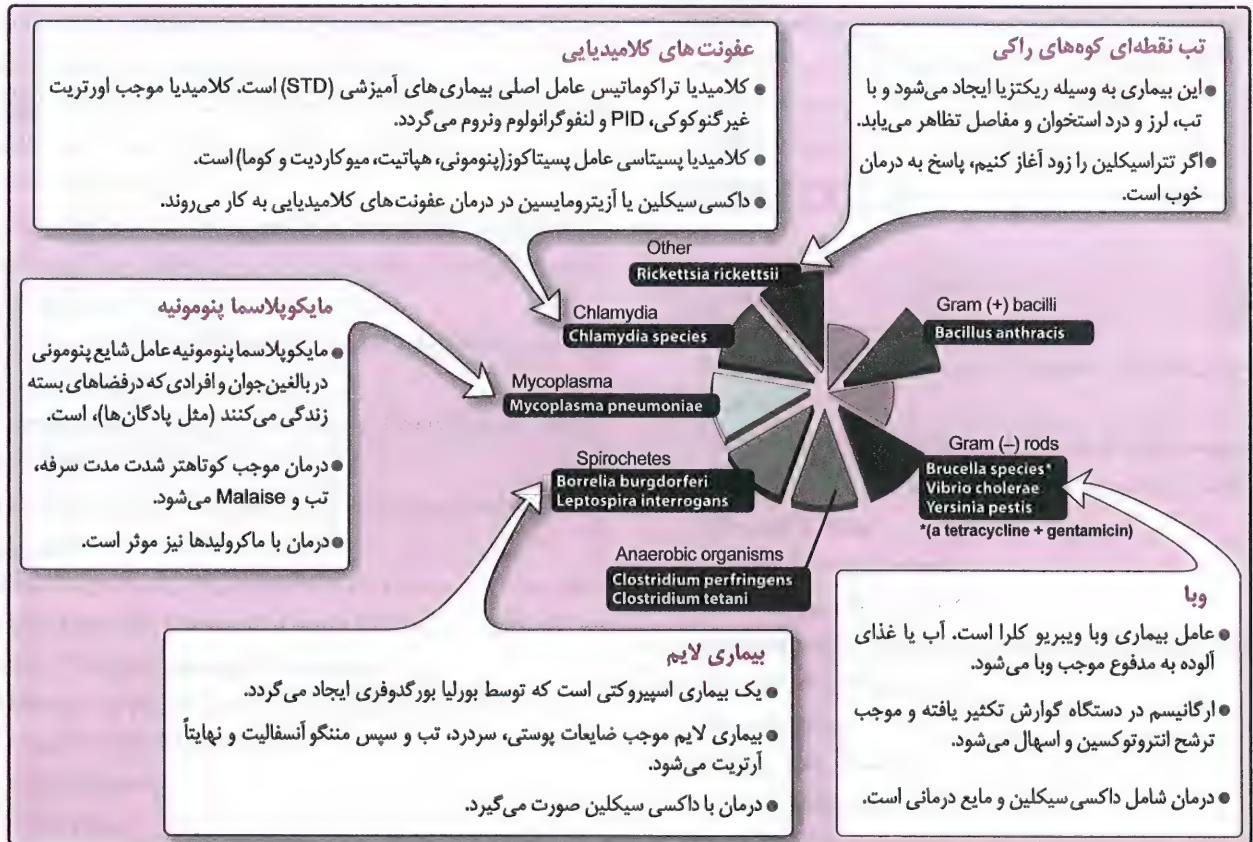
۶- تیگسیکلین (Tigecycline) تنها به صورت وریدی وجود داشته و از صفرا دفع می‌شود. نیمه عمر آن ۳۰ تا ۳۶ ساعت است.

□ **فعالیت ضدباکتریایی:** تتراسیکلین‌ها، آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیفی

هستند که بر روی عوامل زیر مؤثر هستند:

۱- باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی

۲- ریکتزیا



شکل ۲-۲۳. کاربردهای درمانی تتراسیکلین‌ها



ماکرولیدها

□ **انواع:** ماکرولیدها شامل اریترومایسین، آزیترومایسین و کلاریترومایسین هستند.

□ **فارماکوکینتیک:** ماکرولیدها، فراهمی زیستی خوراکی خوبی دارند ولی جذب آزیترومایسین توسط غذا مختل می‌شود. ماکرولیدها در بیشتر بافت‌های بدن توزیع می‌گردند، ولی سطح آزیترومایسین در بافت‌ها و فاگوسیت‌ها بسیار بیشتر از سطح پلاسمایی آن است.

روش‌های دفع

- ۱- اریترومایسین از طریق صفرا دفع می‌شود.
- ۲- کلاریترومایسین از طریق متابولیسم کبدی و ترشح کلیوی بدون تغییر دفع می‌گردد.
- ۳- دفع اریترومایسین و کلاریترومایسین سریع بوده به طوری که نیمه عمر اریترومایسین، ۲ ساعت و کلاریترومایسین، ۶ ساعت است.
- ۴- دفع آزیترومایسین اغلب از راه ادرار و به صورت تغییر نیافته است. دفع آزیترومایسین کند بوده و نیمه عمر آن ۲ تا ۴ روز است.

فعالیت ضدباکتری

• **اریترومایسین:** اریترومایسین بر روی کامپیلوباکتر، کلامیدیا، مایکوپلاسما، لژیونلا و کوکسی‌های گرم مثبت و بعضی از ارگانیسم‌های گرم منفی مؤثر است.

• **آزیترومایسین و کلاریترومایسین:** شبیه به اریترومایسین بوده ولی فعالیت بیشتری بر علیه کلامیدیا، مایکوباکتریوم آویوم کمپلکس و

www.kaci.ir

• **نفروتوکسیسیته:** مصرف تتراسیکلین تاریخ مصرف گذشته می‌تواند موجب سندرم فانکونی که نوعی اسیدوز توبولار کلیوی است، شود. تتراسیکلین‌ها هر چند به صورت مستقیم نفروتوکسیک نیستند ولی می‌توانند موجب تشدید اختلالات کلیوی زمینه‌ای شوند.

• **حساسیت به نور:** تتراسیکلین‌ها به ویژه دمکلوسیکلین حساسیت پوست را به اشعه ماوراءبنفش افزایش می‌دهند.

• **عوارض وستیبولی:** داکسی‌سیکلین و مینوسیکلین می‌توانند سبب سرگیجه برگشت‌پذیر و ایسته به دوز شوند.

□ **مثال** بیماری با علائم پنومونی بستری شده و به دنبال بررسی میکروبیولوژی، استافیلوکوک مقاوم به متی‌سیلین و وانکومایسین گزارش شده است. کدامیک از داروهای زیر می‌تواند در این بیمار مؤثر باشد؟

- (پراترنی - اسفند ۹۹)
- الف) سیپروفلوکساسین
ب) آمیکاسین
ج) تیگسیکلین
د) ایمی‌پنم

الف ب ج د

□ **مثال** دیسپلازی مینای دندان و اختلال رشد استخوان‌ها، از عوارض مصرف کدام دارو است؟

- (پراترنی شهریور ۹۸ - قطب ۶ کشوری [دانشگاه زنجان])
- الف) داکسی‌سیکلین
ب) سیپروفلوکساسین
ج) کلرامفنیکل
د) سولفامتوکسازول

الف ب ج د

■ مثال احتمال بروز تداخلات دارویی با کدامیک از آنتی بیوتیک‌های زیر کمتر می‌باشد؟
(پراترنی شهرریور ۹۵ - قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])

- (الف) آزیترومایسین
(ب) اریترمایسین
(ج) کلاریترومایسین
(د) ریفامپین

الف ب ج د



تلیترمایسین

■ **طبقه بندی:** تلیترمایسین یک کتولید با ساختمان وابسته به ماکرولیدها است.

■ **مکانیسم اثر:** مکانیسم اثر این دارو شبیه به اریترمایسین بوده ولی برخی سوش‌های مقاوم به ماکرولید، به تلیترمایسین حساس هستند.

■ **کاربردهای بالینی**

۱- پنومونی اکتسابی از جامعه

۲- عفونت‌های مقاوم به چند دارو

■ **فارماکوکینتیک:** تلیترمایسین یک بار در روز از راه خوراکی تجویز شده و از طریق صفرا و ادرار دفع می‌شود.

■ **عوارض جانبی**

۱- طولانی شدن فاصله QT

۲- اختلال عملکرد کبد

● **تداخل دارویی:** تلیترمایسین مهارکننده سیستم متابولیزه‌کننده دارویی CYP3A4 است.



کلیندامایسین

■ **مکانیسم اثر:** کلیندامایسین تولید پروتئین‌های باکتریال را مانند ماکرولیدها مهار می‌کند.

■ **مقاومت به کلیندامایسین:** مکانیسم مقاومت به کلیندامایسین، متیلاسیون جایگاه زیر واحد 50s ریبوزومی است. هوازهای گرم منفی به صورت ذاتی به کلیندامایسین مقاوم هستند. مقاومت متقاطع بین کلیندامایسین و ماکرولیدها شایع است.

■ **فارماکوکینتیک**

۱- کلیندامایسین پس از جذب خوراکی، نفوذ بافتی خوبی دارد.

۲- کلیندامایسین متابولیسم کبدی داشته و هم داروی بدون تغییر و هم متابولیزه از طریق صفرا و ادرار دفع می‌شوند.

■ **کاربردهای بالینی**

● **عفونت‌های ناشی از باکتری‌های بی‌هوازی:** کاربرد اصلی

کلیندامایسین، درمان عفونت‌های شدید ناشی از برخی باکتری‌های بی‌هوازی مثل باکترئیدها است (۱۰۰٪ امتحانی).

● **کوکسی‌های گرم مثبت:** کلیندامایسین به عنوان یک داروی جایگزین بر علیه کوکسی‌های گرم مثبت (مثل استافیلوکوک مقاوم به متی‌سیلین) مؤثر است.

● **پروفلایکسی آندوکاردیت:** در افراد مبتلا به بیماری دریچه‌ای و حساس به پنی‌سیلین، برای پروفلایکسی در برابر آندوکاردیت از کلیندامایسین استفاده می‌شود.

● **پنوموسیتیس جیرووسی:** کلیندامایسین در برابر پنوموسیتیس جیرووسی فعال است.

توکسوپلازما دارند. آزیترومایسین همچنین به عنوان جایگزین سفتریاکسون در گنوره و پنی‌سیلین در سیفلیس به کار برده می‌شود.

● **توجه** مقاومت ارگانیسم‌های گرم مثبت به ماکرولیدها به واسطه تولید یک متیلاز است. مقاومت متقاطع بین ماکرولیدها، کامل است.

■ **کاربردهای بالینی**

● **کلاریترومایسین:** کلاریترومایسین برای پروفلایکسی و درمان مایکوباکتریوم آویوم کمپلکس و درمان زخم‌های ناشی از هلیکوباکتر پیلوری به کار برده می‌شود.

● **آزیترومایسین:** آزیترومایسین بر روی هموفیلوس آنفلوانزا، موراکسلا کاتارالیس و نایسریا مؤثرتر است.

۱- Single dose آزیترومایسین در درمان عفونت‌های اورژانسی ناشی از کلامیدیا تراکوماتیس مؤثر است.

۲- آزیترومایسین به مدت ۴ روز برای درمان پنومونی اکتسابی از جامعه تجویز می‌شود.

● **فیداکسومیسین:** این دارو به اندازه وانکومایسین در درمان کولیت کلوستریدیوم دیفیسیل مؤثر است. با مصرف فیداکسومیسین احتمال عود کولیت ناشی از کلوستریدیوم دیفیسیل کاهش می‌یابد.

■ **عوارض:** عوارض ماکرولیدها (به ویژه اریترمایسین)، عبارتند از:

۱- تحریک دستگاه گوارش (شایع)

۲- راش‌های پوستی

۳- آنوزینوفیلی

۴- هپاتیت حاد کلوستاتیک: اریترمایسین استولات می‌تواند یک هپاتیت کلوستاتیک حاد ناشی از ازدیاد حساسیت ایجاد کند که البته این عارضه در کودکان نادر بوده ولی در زنان بارداری که تحت درمان با اریترمایسین استولات قرار می‌گیرند، ریسک بروز این عارضه بیشتر است.

■ **تداخلات دارویی**

۱- اریترمایسین آنزیم سیتوکروم P450 کبدی را مهار نموده و موجب افزایش غلظت داروهای ضدانعقادی، تنوفیلین، دیگوکسین، کاربامازپین و سیزاپراید می‌شود.

۲- آزیترومایسین، سیتوکروم P450 کبدی را مهار نمی‌کند، لذا تداخلات دارویی در آن شایع نیست.

■ مثال تک دوز کدام داروی زیر برای درمان عفونت ادراری کلامیدیایی توصیه می‌شود؟
(پراترنی اسفند ۹۷ - قطب ۵ کشوری [دانشگاه شیراز])

- (الف) سفیکسیم
(ب) جنتامایسین
(ج) آزیترومایسین
(د) اوفلوکساسین

الف ب ج د

■ مثال کدامیک از داروهای زیر در درمان پنومونی آتیپیک اولیه ناشی از مایکوپلازما پنومونیه در کودکان انتخابی است؟
(پراترنی شهرریور ۹۳ - قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])

- (الف) آزیترومایسین
(ب) تتراسیکلین
(ج) کوآموکسی کلاو
(د) اوفلوکساسین

الف ب ج د

۲- این دارو وارد چرخه انتروپاتیک شده و درصد کمی از آن هم بدون تغییر از راه ادرار دفع می‌گردد.

۳- قسمت اعظم دارو در کبد توسط گلوکوروئید ترانسفراز، غیرفعال می‌شود.

۴- کلرامفنیکل به راحتی از جفت و سدخونی - مغزی عبور می‌کند.

فعالیت ضد میکروبی

۱- کلرامفنیکل معمولاً باکتریواستاتیک است.

۲- کلرامفنیکل بر روی هموفیلوس آنفلوانزا، نایسیریا مننژیتیدیس و باکترئیدها مؤثر است.

۳- کلرامفنیکل بر روی کلامیدیا مؤثر نیست.

۴- مقاومت به کلرامفنیکل به واسطه پلاسمید صورت می‌گیرد.

کاربردهای بالینی: به علت عوارض زیاد کلرامفنیکل، کاربرد سیستمیک آن بسیار کم بوده و شامل موارد زیر است:

۱- به عنوان داروی جایگزین در عفونت‌های شدید سالمونلایی

۲- درمان مننژیت پنوموکوکی و مننگوکوکی در بیماران حساس به بتالاکتام‌ها

۳- عفونت‌های ریکترنایی

۴- عفونت‌های بی‌هوازی مثل باکترئید فراژیل

عوارض: کلرامفنیکل اکثراً به عنوان یک آنتی‌بیوتیک موضعی به کار می‌رود و کاربرد سیستمیک آن به دلیل عوارض زیاد، بسیار کم است.

اختلالات گوارشی: عوارض گوارشی ممکن است در اثر تحریک مستقیم یا اضافه شدن یک عفونت دیگر به‌ویژه کاندیدیاز رخ دهند.

مغز استخوان: کلرامفنیکل با مهار بلوغ گلبول‌های قرمز، میزان اریتروسیت‌های موجود در خون محیطی را کاهش می‌دهد. این عارضه وابسته به دوز و برگشت‌پذیر است.

آنمی آپلاستیک: یک واکنش ایدیوسنکراتیک نادر ناشی از کلرامفنیکل بوده که غیرقابل برگشت بوده و می‌تواند موجب مرگ شود.

سندرم کودک خاکستری: این سندرم در شیرخواران و به ویژه شیرخواران پره‌ماچور (به علت کمبود گلوکوروئید ترانسفراز کبدی) دیده شده و با کاهش گلبول‌های قرمز خون، سیانوز و کلاپس قلبی - عروقی مشخص می‌گردد.

تداخلات دارویی: کلرامفنیکل آنزیم‌های کبدی متابولیزه‌کننده دارو را مهار نموده و لذا نیمه عمر فنی توئین، تولبوتامید و وارفارین را افزایش می‌دهد.

مثال تجویز کدامیک از داروهای زیر در بیماری که تحت درمان با وارفارین می‌باشد، خطر بروز خونریزی را افزایش می‌دهد؟

(پراترنی - اسفند ۹۲)

(ب) ریفامپین

(الف) کلرامفنیکل

(د) کاربامازپین

(ج) فنی توئین

الف ب ج د



آگزازولیدون‌ها

لینزولید: لینزولید اولین عضو آگزازولیدون‌ها است.

مکانیسم عمل: لینزولید به محل 23s ریبوزومی RNA در زیر واحد 50s ریبوزومی متصل می‌شود.

توکسوپلاسموز مرتبط با ایدز: در ترکیب با پیریمتامین جهت درمان

توکسوپلاسموز ناشی از ایدز به کار می‌رود.

عوارض

۱- تحریک دستگاه گوارش

۲- راش پوستی

۳- نوتروپنی

۴- اختلال عملکرد کبدی

۵- کولیت سودوما برانو (۱۰۰٪ امتحانی)

مثال کدامیک از داروهای زیر در درمان عفونت‌های ناشی از

آرگانیزم‌های بی‌هوازی و کوکسی‌های گرم مثبت مؤثر است ولی بر باسیل‌های گرم منفی بی‌تأثیر است؟

(پراترنی شهریور ۹۸ - قطب ۵ کشوری [دانشگاه شیراز])

(ب) وانکوماایسین

(الف) کلیندامایسین

(د) مترونیدازول

(ج) کلرامفنیکل

الف ب ج د

مثال کولیت با غشاء کاذب (سودوما برانو)، عارضه جانبی کدامیک از

داروهای زیر است؟ (پراترنی اسفند ۹۴ - قطب ۷ کشوری [دانشگاه اصفهان])

(ب) وانکوماایسین

(الف) مترونیدازول

(د) کلیندامایسین

(ج) جنتامایسین

الف ب ج د



استرپتوگرامین‌ها

نمونه: کینوپریستین - دالفوپریستین ترکیبی از دو استرپتوگرامین بوده که خاصیت باکتریوسیدال دارد.

فعالیت ضد میکروبی: استرپتوگرامین‌ها بر روی باکتری‌های زیر مؤثر هستند:

۱- پنوموکوک‌های مقاوم به پنی‌سیلین

۲- استافیلوکوک مقاوم به متی‌سیلین (MRSA)

۳- استافیلوکوک مقاوم به وانکوماایسین (VRSA)

۴- آنتروکوک فاسیوم مقاوم

عوارض جانبی: تجویز وریدی استرپتوگرامین‌ها، دردناک بوده و یک سندرم درد عضلانی - مفصلی ایجاد می‌کند.

تداخلات دارویی: استرپتوگرامین‌ها مهارکننده قوی CYP3A4 بوده، لذا سطح داروهای آستیمیزول، سیزاپراید، سیکلوسپورین، وارفارین، دیازپام و مهارکننده‌های ترانس کریپتاز معکوس غیرنوکلئوزیدی را بالا می‌برند.



کلرامفنیکل

مکانیسم اثر: کلرامفنیکل به زیر واحد 50s ریبوزوم متصل شده و ترانس پپتیداسیون (مرحله ۲) را مهار می‌کند.

فارماکوکینتیک

۱- کلرامفنیکل هم به شکل خوراکی و هم به صورت تزریقی مؤثر بوده و در تمام بافت‌ها توزیع می‌شود.

- ۷- تتراسیکلین‌ها در زنان حامله و یا در مبتلایان به بیماری زمینه‌ای کبد موجب اختلال عملکرد کبدی و حتی نکروز کبدی می‌شود.
- ۸- مصرف تتراسیکلین تاریخ مصرف گذشته می‌تواند سبب سندرم فانکونی شود.
- ۹- دفع آزیترومایسین اغلب از راه ادرار و به صورت تغییر نیافته است. دفع آزیترومایسین کُند بوده و نیمه‌عمر آن ۲ تا ۴ روز است. اریترومایسین از طریق صفرا دفع می‌شود.
- ۱۰- علت مقاومت آرگانیس‌م‌های گرم مثبت به ماکرولیدها، تولید متیلازو متیلاسیون محل اتصال در زیر واحد ریبوزومی 50s است.
- ۱۱- Single dose آزیترومایسین در درمان عفونت‌های اُرُوژِنیتال ناشی از کلامیدیا تراکوماتیس مؤثر است.
- ۱۲- اریترومایسین آنزیم سیتوکروم P450 کبدی را مهار نموده و موجب افزایش غلظت داروهای ضد انعقاد، تئوفیلین، دیگوکسین، کاربامازپین و سیزاپراید می‌شود.
- ۱۳- آزیترومایسین، سیتوکروم P450 کبدی را مهار نمی‌کند، لذا تداخلات دارویی در آن شایع نیست.
- ۱۴- کاربرد اصلی کلیندامایسین، درمان عفونت‌های شدید ناشی از برخی باکتری‌های بی‌هوازی مثل باکترئیدها است.
- ۱۵- در افراد مبتلا به بیماری دریچه‌ای و حساس به پنی‌سیلین، برای پروفیلاکسی در برابر آندوکاردیت از کلیندامایسین استفاده می‌شود.
- ۱۶- یکی از مهم‌ترین عوارض جانبی کلیندامایسین، کولیت سودوممبرانو است.
- ۱۷- قسمت اعظم کلرآمفنیکل در کبد غیرفعال می‌شود.
- ۱۸- دو عارضه مهم کلرآمفنیکل، عبارتند از:
الف) آنمی آپلاستیک ناشی از سرکوب مغز استخوان
ب) سندرم کودک خاکستری
- ۱۹- کلرآمفنیکل، نیمه‌عمر فنی‌توئین، تولبوتامید و وارفارین را افزایش می‌دهد.
- ۲۰- لینزولید بر علیه کوکسی‌های گرم مثبت مقاوم به پنی‌سیلین و وانکومایسین مؤثر است.
- ۲۱- لینزولید در صورت مصرف همزمان با داروهای SSRI می‌تواند ایجاد سندرم سروتونین را تسهیل کند.

یادداشت:

● **فعالیت ضد میکروبی:** لینزولید بر روی پاتوژن‌های زیر مؤثر است:

- ۱- کوکسی‌های گرم مثبت مقاوم به پنی‌سیلین و وانکومایسین
- ۲- لیستریا منوسیتوژن
- ۳- کورینه باکتری‌ها
- **فارماکوکینتیک:** لینزولید از راه خوراکی و تزریقی تجویز می‌گردد. این دارو در کبد متابولیزه شده و نیمه‌عمر آن ۴ تا ۶ ساعت است.
- **مقاومت دارویی:** مقاومت (که تا به حال نادر بوده است) شامل کاهش میل اتصال دارو به جایگاه اتصال خود می‌باشد.
- **کاربرد بالینی:** لینزولید باید جهت درمان عفونت‌های ناشی از باکتری‌های گرم مثبت مقاوم به چند دارو نگه داشته شود.
- **عوارض جانبی:** ترومبوسیتوپنی و نوتروپنی از عوارض لینزولید بوده که اغلب در مبتلایان به سرکوب ایمنی رخ می‌دهد.
- **تداخلات دارویی:** لینزولید در صورت مصرف همزمان با داروهای SSRI می‌تواند ایجاد سندرم سروتونین را تسهیل کند.
- **تدازولید:** تدازولید پیش‌داروی تدازولید فسفات و از نسل بعدی آگرازولیدون‌ها است.
- **کاربرد بالینی:** تدازولید فعالیت خوبی بر علیه باکتری‌های گرم مثبت از جمله استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) دارد.

■ **مثال** لینزولید با کدامیک از داروهای زیر تداخل عمل داشته و نباید همزمان تجویز شود؟

- الف) مهارکننده‌های ACE
ب) داروهای SSRI
ج) بتابلوکرها
د) آنتی‌کلنزیک

الف ب ج د

PLUS

Next Level

یادم باشد که

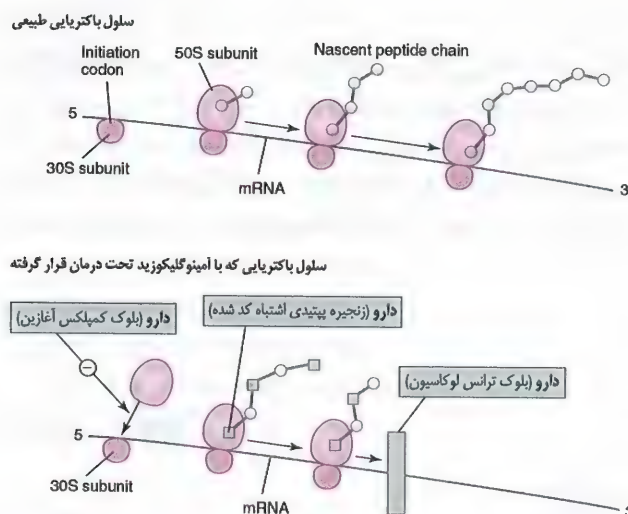
GUIDELINE & BOOK REVIEW

- ۱- مکانیسم عمل تتراسیکلین‌ها، مهار اتصال آمینوآسیل - tRNA به ریبوزوم باکتری‌ها است.
- ۲- دفع داکسی‌سیکلین عمدتاً از راه مدفوع و دفع سایر تتراسیکلین‌ها بیشتر از راه ادرار است.
- ۳- تتراسیکلین‌ها برای درمان عفونت‌های مایکوپلازما پنومونیه، ریکتزیا، کلامیدیا، ویبریوها (وبا) و بعضی از اسپیروکت‌ها، انتخابی هستند.
- ۴- تتراسیکلین در درمان زخم‌های گوارشی ناشی از هلیکوباکتر پیلوری به کار برده می‌شود.
- ۵- تیگسیکلین بر علیه کوکسی‌های گرم مثبت مقاوم به متی‌سیلین و وانکومایسین مؤثر است.
- ۶- قرار گرفتن جنین در معرض تتراسیکلین‌ها می‌تواند موجب دیسپلازی مینای دندان و اختلالات رشد استخوان در جنین شود، به همین علت مصرف تتراسیکلین‌ها در دوران حاملگی ممنوع است.

درصد سؤالات فصل ۲۴ در ۲۰ سال اخیر: ۱/۶۴٪

مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

۱- عوارض آمینوگلیکوزیدها، ۲- اندیکاسیون تجویز اسپکتینومايسين



شکل ۱-۲۴. مکانیسم اثر آمینوگلیکوزیدها

پنومونی) و انترکوک‌ها به علت عدم نفوذ به سلول نسبتاً به جنتامایسین و سایر آمینوگلیکوزیدها مقاوم هستند.

۲- تولید آنزیم‌های غیرفعال کننده توسط پلاسمید: مکانیسم اولیه مقاومت به آمینوگلیکوزیدها (به ویژه در باکتری‌های گرم منفی) تولید آنزیم‌های غیرفعال کننده توسط پلاسمید است.

۳- تغییر در محل اتصال به ریبوزوم: مقاومت به استرپتومايسين (که شایع است) به واسطه تغییر در محل اتصال به ریبوزوم است.

مثال کدامیک از موارد زیر از مکانیسم‌های عمل آمینوگلیکوزیدها هستند؟ (پره‌تست کاترونک - ترور)

(الف) باکتریواستاتیک است.

(ب) به زیر واحد 50s ریبوزومی متصل می‌گردد.

(ج) موجب اختلال در خواندن کد mRNA می‌شود.

(د) پپتیدیل ترانسفراز را مهار می‌کند.

روش‌های عملکرد آنتی‌بیوتیک‌ها

□ **حداقل غلظت مهارکننده (MIC):** برای اثربخشی آنتی‌بیوتیک‌ها، غلظت آنها در سرم باید بالاتر از MIC باشد.

□ **اثر وابسته به مدت:** اثربخشی برخی از آنتی‌بیوتیک‌ها مثل پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها وابسته به مدت است، یعنی هر چقدر مدت زمانی که سطح آنها بالاتر از MIC بوده، بیشتر باشد، تأثیر آنها نیز بیشتر خواهد بود.

□ **اثر وابسته به غلظت:** اثربخشی برخی از آنتی‌بیوتیک‌ها از جمله آمینوگلیکوزیدها وابسته به غلظت بوده، به طوری که هر چقدر غلظت آنها از MIC بالاتر باشد، تعداد بیشتری از باکتری‌ها را از بین می‌برند و این کار را سریعتر انجام می‌دهند؛ به همین دلیل آمینوگلیکوزیدها با دوز بالا و فقط یکبار در روز تجویز می‌شوند.

□ **اثر متعاقب آنتی‌بیوتیکی:** آمینوگلیکوزیدها همچنین یک اثر بعد از آنتی‌بیوتیکی هم دارند، یعنی بعد از آنکه سطح پلاسمایی آنها به کمتر از مقادیر قابل اندازه‌گیری رسید، اثر کشندگی باکتری آنها ادامه می‌یابد.

□ **نحوه تجویز:** تجویز آمینوگلیکوزیدها به صورت تک دوز و با دوز بالا اثر بیشتر و عوارض کمتری نسبت به دوزهای کمتر و متعددتر دارد.

مکانیسم عمل و مقاومت دارویی

□ **مکانیسم عمل:** آمینوگلیکوزیدها اثر باکتری‌سیدی داشته و مهارکننده‌های ساخت پروتئین هستند. نفوذ این داروها به پوشش سلولی باکتری، وابسته به اکسیژن است؛ به همین علت بر روی بی‌هوازی‌های مطلق اثر ناچیزی دارند. آمینوگلیکوزیدها به زیر واحد 30s ریبوزومی متصل شده و در سنتز پروتئین با ۳ مکانیسم زیر تداخل ایجاد می‌کنند (شکل ۱-۲۴):

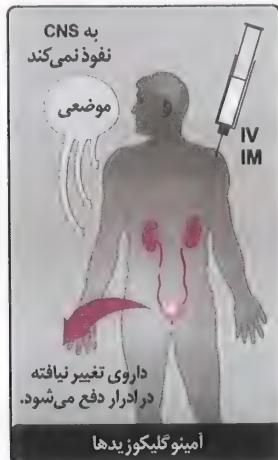
۱- بلوک ایجاد کمپلکس آغازین

۲- اختلال در خواندن mRNA

۳- مهار ترانس لوکاسیون

□ **مکانیسم مقاومت دارویی**

۱- عدم نفوذ به داخل سلول: استرپتوکوک‌ها (از جمله استرپتوکوک



شکل ۲-۲۲. نحوه تجویز آمینوگلیکوزیدها

سایر کاربردها

● استرپتومایسین

۱- استرپتومایسین در ترکیب با پنی سیلین در موارد زیر مؤثر بوده و به کار برده می شود:

الف) کاردیت انتروکوک، (ب) سل، (ج) طاعون و (د) تولارمی
۲- چون استرپتومایسین، عوارض گوش (اوتوتوکسیسیته) دارد، اگر امکان استفاده از سایر داروها وجود داشته باشد، نباید از آن استفاده کرد.

● آمیکاسین: مایکوباکتریوم توبرکلوزیس مقاوم به استرپتومایسین ممکن است به آمیکاسین حساس باشد.

● نئومایسین و کانامایسین: به دلیل عوارض زیاد، این داروها تنها برای مصارف موضعی یا خوراکی (برای از بین بردن فلور روده) به کار می روند.

● نتیل مایسین: نتیل مایسین در درمان عفونت های خطرناک ناشی از میکروارگانیسم های مقاوم به سایر آمینوگلیکوزیدها به کار می رود. نتیل مایسین هم اکنون از بازار دارویی آمریکا حذف شده است.

● اسپکتینومایسین: این دارو به صورت Single dose عضلانی در درمان گونوره (داروی خط دوم درمان گونوره) کاربرد دارد. اسپکتینومایسین در محل تزریق عضلانی ممکن است موجب درد شود.

■ مثال آقای ۲۵ ساله ای که با تشخیص گنوره کاندید دارو درمانی است، در سابقه پزشکی خود سابقه حساسیت شدید (آنافیلاکسی) به پنی سیلین G را ذکر می کند. تجویز کدامیک از گزینه های زیر برای وی ارجح است؟

(پراثرترین / سفند ۹۶ - قطب ۴ کشوری / دانشگاه اهواز)

- | | |
|-----------------|-------------------|
| الف) سفتریاکسون | ب) اسپکتینومایسین |
| ج) افلوکساسین | د) نتیل مایسین |

الف ب ج د

عوارض

■ اوتوتوکسیسیته: تمام آمینوگلیکوزیدها می توانند به دستگاه شنوایی یا وستیبولار آسیب وارد کنند که این آسیب ها ممکن است برگشت ناپذیر باشند. ریسک اوتوتوکسیسیته به سطح پلاسمایی آمینوگلیکوزیدها بستگی دارد؛ به همین علت در شرایط زیر خطر اوتوتوکسیسیته افزایش می یابد:

فارماکوکینتیک

آمینوگلیکوزیدها ترکیبات قطبی بوده و از راه خوراکی جذب نمی شوند، لذا برای ایجاد اثرات سیستمیک، این داروها باید به صورت تزریقی (عضلانی یا وریدی) تجویز شوند. آمینوگلیکوزیدها، نفوذ بافتی محدودی داشته و به راحتی از سد خونی - مغزی عبور نمی کنند.

■ مکانیسم دفع: راه اصلی دفع آمینوگلیکوزیدها، فیلتراسیون گلومرولی است. سطح پلاسمایی این داروها با تغییر عملکرد کلیه، تغییر می کند. دفع آمینوگلیکوزیدها مستقیماً با کلیترانس کراتی نین ارتباط داشته و در صورت طبیعی بودن عملکرد کلیه، نیمه عمر آمینوگلیکوزیدها، ۳-۲ ساعت است (شکل ۲-۲۴).

! توجه در مبتلایان به نارسایی کلیه جهت پیشگیری از تجمع مقادیر توکسیک آمینوگلیکوزیدها، دوز دارو باید دقیقاً تنظیم شود.

! یادآوری دفع آمینوگلیکوزیدها از طریق کلیه بوده و به طور مستقیم متناسب با کلیترانس کراتی نین است، لذا در نارسایی کلیه دوز این داروها باید اصلاح شود. یعنی اگر کلیترانس کراتی نین ۵۰٪ کاهش یافت، دوز آمینوگلیکوزید هم باید ۵۰٪ کاهش یابد.

■ مثال یک بیمار به وزن ۷۲ کیلوگرم با کلیترانس کراتی نین ۸۰ ml/min به یک عفونت گرم منفی مبتلا گردیده است. برای بیمار آمیکاسین عضلانی با دوز ۵ mg/kg هر ۸ ساعت تجویز شده و بیمار به آن پاسخ مناسبی داده است. پس از ۲۰ روز، کلیترانس کراتی نین به ۴۰ ml/min کاهش یافته است. اگر هیچ اطلاعی از سطح پلاسمایی آمیکاسین نداشته باشیم، بهترین اقدام برای این بیمار چیست؟ (پره تست کاترونک - ترور)

الف) تجویز دارو با دوز ۵ mg/kg هر ۱۲ ساعت

ب) کاهش دوز روزانه به ۲۰۰ mg در روز

ج) کاهش دوز دارو به ۱۸۰ mg هر ۸ ساعت

د) قطع تجویز آمیکاسین و تغییر آن به جنتامایسین

الف ب ج د

کاربردهای بالینی

■ کاربردهای اصلی: تفاوت اصلی آمینوگلیکوزیدها به میزان فعالیت آنها بر علیه باسیل های گرم منفی بستگی دارد.

● باکتری های گرم منفی هوازی: جنتامایسین، توبرامایسین و آمیکاسین داروهای مهمی برای درمان عفونت های خطرناک ناشی از باکتری های گرم منفی هوازی مانند E-Coli، انتروباکتر، کلبسیلا، پروتئوس، پروویدنسیا سودوموناس و سراسیا هستند.

● سایر ارگانیسم ها: آمینوگلیکوزیدها بر علیه ارگانیسم های زیر نیز فعال هستند:

۱- هموفیلوس آنفلوانزا

۲- موراکسلا کاتارالیس

۳- شیکلا

■ اثر سینرژیک با داروهای بتالاکتام: آمینوگلیکوزیدها با آنتی بیوتیک مهارکننده سنتز دیواره سلولی اثر سینرژیک دارند. در اغلب موارد آمینوگلیکوزیدها در همراهی با آنتی بیوتیک های بتالاکتام به کار برده می شوند. هنگامی که آمینوگلیکوزیدها به تنهایی تجویز می شوند، به طور قابل اعتمادی بر روی عفونت های ناشی از کوکسی های گرم مثبت مؤثر نیستند.

! نکته ای بسیار مهم ترکیب آمینوگلیکوزیدها به همراه پنی سیلین در درمان عفونت های سودوموناسی، لیستریایی و انتروکوک به کار برده می شود.



شکل ۲۴-۳. عوارض آمینوگلیکوزیدها

کاهش دوز آمینوگلیکوزید به همان نسبت باید صورت گیرد. یعنی اگر کلیرانس کراتی نین ۵۰٪ کاهش یافت دوز آمینوگلیکوزید هم باید ۵۰٪ کاهش یابد.

۳- تجمع آمینوگلیکوزیدها در درون باکتری، وابسته به اکسیژن است، لذا باکتری‌های بی‌هوازی (مثل باکترئید فراژیلیس) نسبت به آمینوگلیکوزیدها مقاوم هستند.

۴- اثر ضد باکتریایی آمینوگلیکوزیدها بیشتر وابسته به غلظت است تا وابسته به مدت. فعالیت آمینوگلیکوزیدها زمانی که سطح پلاسمایی آنها بالای MIC باشد افزایش می‌یابد.

۵- بیماران مبتلا به دیابت که دچار اوتیت خارجی شده‌اند باید با ترکیبی از یک آمینوگلیکوزید و یک پنی‌سیلین وسیع‌الطیف درمان شوند.

۶- عوارض کلیوی توبرامایسین و جنتامایسین بیشتر از دیگر آمینوگلیکوزیدها می‌باشد.

۷- مهم‌ترین نشانه آسیب کلیوی، افزایش سطح سرمی آمینوگلیکوزید و سپس افزایش کراتی‌نین خون است.

۸- مصرف همزمان دیورتیک‌های قوس هنله (LOOP) شانس اوتوتوکسیسیته آمینوگلیکوزیدها را افزایش می‌دهد.

۹- آمینوگلیکوزیدها بهتر است یک بار در روز مصرف شوند، چرا که نسبت به دوزهای متعدد، کمتر توکسیک است. دوز دارو باید در مبتلایان به نارسایی کلیه براساس کراتی‌نین پلاسما یا BUN تنظیم شود.

۱۰- اسپکتینومایسین به صورت Single dose عضلانی در درمان گنوره (داروی خط دوم درمان گنوره) به کار برده می‌شود.

۱۱- آمیکاسین و کانامایسین بیشتر سبب اختلالات شنوایی می‌شوند.

۱۲- جنتامایسین و توبرامایسین اغلب موجب اختلالات وستیبولر می‌گردند.

۱۳- دوزهای بالای آمینوگلیکوزید گاهی ممکن است اثرات مانند کورار داشته باشند و موجب فلج تنفسی شوند.

۱- اختلال در عملکرد کلیه

۲- مصرف همزمان دیورتیک‌های قوس هنله (Loop)

● **اختلالات شنوایی:** آمیکاسین و کانامایسین بیشتر سبب اختلال شنوایی می‌شوند (شکل ۲۴-۳).

● **اختلالات وستیبولر:** جنتامایسین و توبرامایسین اغلب موجب اختلال وستیبولر می‌گردند.

■ **مصرف در حاملگی:** به دلیل آنکه در دوران حاملگی مصرف آمینوگلیکوزیدها موجب اوتوتوکسیسیته در جنین می‌شود، مصرف آنها در حاملگی کنتراستیکه است.

■ **آسیب به کلیه:** آسیب به کلیه به صورت ATN برگشت‌پذیر است. جنتامایسین و توبرامایسین بیشتر نفروتوکسیک هستند. آسیب به کلیه در بیماران زیر شایع‌تر است:

۱- بیماران سالخورده

۲- بیمارانی که به طور همزمان آمفوتریسین B، سفالوسپورین یا وانکومایسین مصرف می‌کنند.

■ **اختلال در محل اتصال عصب به عضله:** دوزهای بالای آمینوگلیکوزید گاهی ممکن است اثرات مانند کورار داشته باشند و موجب فلج تنفسی شوند. فلج تنفسی معمولاً با تجویز کلسمیم و نتوستیگمین بهبود می‌یابد ولی ممکن است حمایت تنفسی لازم باشد.

■ **واکنش‌های پوستی:** شایع‌ترین آمینوگلیکوزیدی که موجب عوارض پوستی می‌شود، نتومایسین است. واکنش‌های پوستی به صورت واکنش آلرژیک و درماتیت تماسی ظاهر می‌یابند.

■ **مثال:** کدام عارضه سمی جنتامایسین ممکن است برگشت‌ناپذیر باشد؟ (دستیاری - اردیبهشت ۹۳)

(ب) سمیت عصبی

(الف) سمیت کلیوی

(د) سمیت وستیبولر

(ج) فلج تنفسی

(الف) (ب) (ج) (د)

■ **مثال:** بلوک عصبی-عضلانی که ممکن است منجر به فلج تنفسی شود، از عوارض مصرف دوز بالای کدامیک از داروهای زیر است؟ (پرانترنی - شهریور ۹۹)

(ب) آفلوکساسین

(الف) کوتیریموکسازول

(د) آمیکاسین

(ج) کلرامفنیکل

(الف) (ب) (ج) (د)

PLUS

Next Level

یادم باشد که

GUIDELINE & BOOK REVIEW

۱- آمینوگلیکوزیدها، باکتریسیدال هستند. مکانیسم اثر آنها مهار ساخت پروتئین بوده که به اجزاء زیر واحد 30S ریبوزوم متصل شده و موجب اختلال خواندن کد mRNA می‌شوند.

۲- مانیتورینگ سطح پلاسمایی آمینوگلیکوزیدها در هنگام تجویز این داروها مهم است. اگر کلیرانس کراتی‌نین در طی درمان کاهش یابد،

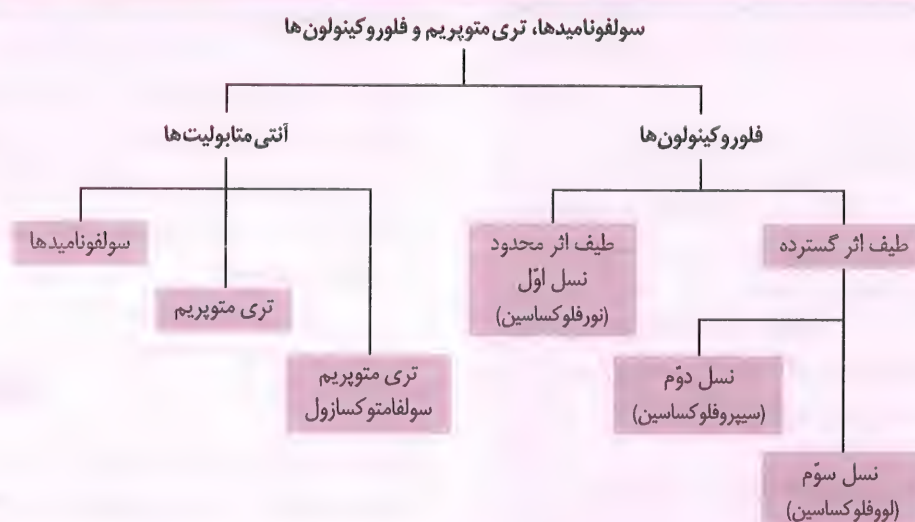


درصد سؤالات فصل ۲۵ در ۲۰ سال اخیر: ۳/۹٪

مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

۱- اندیکاسیون‌های سولفونامیدها و کوتریموکسازول، ۲- عوارض جانبی فلوروکینولون‌ها

Preview



● فارماکوکینتیک

۱- خصوصیات فارماکوکینتیک سولفونامیدها، عبارتند از: نفوذ بافتی متوسط، متابولیسم کبدی و دفع از طریق ادرار (داروی تغییر نیافته یا متابولیت‌های استیل‌ه آن)

۲- ادرار اسیدی موجب کاهش حلالیت دارو و در نتیجه رسوب دارو یا متابولیت‌های آن می‌شود.

۳- به علت محدودیت‌های ناشی از حلالیت دارو، از ترکیب ۳ سولفونامید (تریپل سولفا) جهت کاهش احتمال رسوب هر یک از داروها استفاده می‌شود.

● طبقه‌بندی: سولفونامیدها به گروه‌های زیر طبقه‌بندی می‌شوند:

۱- کوتاه‌اثر: سولفی سوکسازول

۲- اثر متوسط: سولفامتوکسازول

۳- طولانی‌اثر: سولفادوکسین

★ نکته‌ای بسیار مهم

سولفونامیدها به پروتئین‌های پلاسما در جایگاهی مشترک با بیلی‌روبین و سایر داروها متصل می‌شوند.

داروهای ضد فولات



طبقه‌بندی و فارماکوکینتیک

□ **طبقه‌بندی:** داروهای ضد فولات که در درمان بیماری‌های عفونی به کار برده می‌شوند به دو دسته کلی زیر تقسیم می‌شوند:

۱- **سولفونامید:** با مهار آنزیم دی‌هیدروپترات سنتاز در باکتری‌ها، ساخت اسید فولیک را مهار می‌کنند.

۲- **تری متوپریم:** مهارکننده انتخابی دی‌هیدروفولات ردوکتاز است.

□ **سولفونامیدها:** سولفونامیدها، ترکیبات اسیدی ضعیفی بوده که از نظر ساختمانی شبیه به p-آمینوبنزوئیک اسید (PABA) هستند.



مقاومت دارویی

- ☐ **مقاومت به سولفونامیدها:** مقاومت به سولفونامیدها شایع بوده و به واسطه پلاسمید و با مکانیسم‌های زیر ایجاد می‌شود:
- ۱- کاهش تجمع دارو در داخل سلول
 - ۲- افزایش تولید PABA توسط باکتری
 - ۳- کاهش حساسیت دی هیدروپترات سنتاز به سولفونامیدها
- ☐ **مقاومت به تری متوپریم:** مقاومت به تری متوپریم به علت تولید دی هیدروفولات ردوکتاز با تمایل کمتر به دارو است.

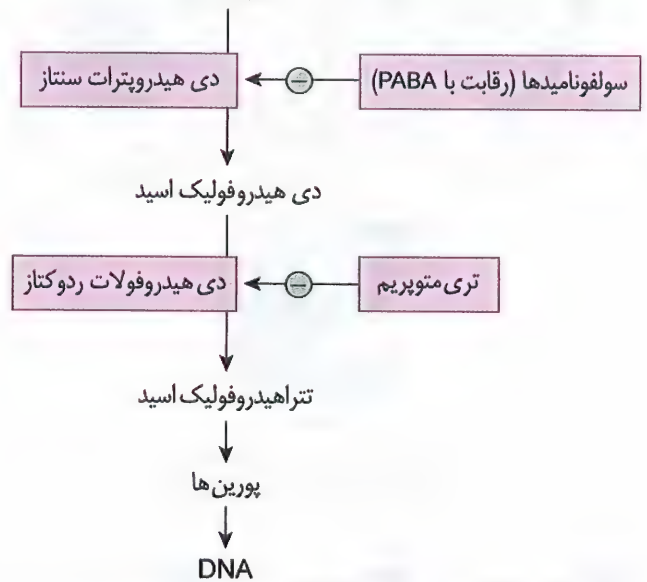


کاربردهای بالینی

- ☐ **سولفونامیدها:** سولفونامیدها بر روی عوامل زیر مؤثر هستند:
- ۱- ارگانسیم‌های گرم مثبت و گرم منفی
 - ۲- کلامیدیا
 - ۳- نوکاردیا
- **عفونت‌های ادراری ساده:** تریپل سولفا و سولفی سوکسازول به صورت خوراکی استفاده می‌شوند.
- **عفونت‌های چشمی:** سولفاستامید به صورت موضعی جهت عفونت‌های چشمی به کار برده می‌شود.
- **عفونت‌های ناشی از سوختگی:** مافنید و سیلور سولفادیازین به صورت موضعی جهت عفونت‌های ناشی از سوختگی به کار برده می‌شوند.
- **کولیت اولسرو و آرتریت روماتوئید:** سولفاسالازین خوراکی در درمان این بیماران تجویز می‌شود.
- **توکسوپلاسموز:** سولفادیازین به همراه پیریمتامین (مهارکننده دی هیدروفولات ردوکتاز) به همراه فولینیک اسید به صورت خوراکی در درمان توکسوپلاسموز به کار برده می‌شوند.
- ☐ **تری متوپریم - سولفامتوکسازول (TMP-SMZ):** این دارو برای موارد زیر به کار برده می‌شوند:
- ۱- عفونت‌های ادراری، تنفسی، گوش و سینوس ناشی از هموفیلوس آنفلوآنزا و موراکسا کاتارالیس
 - ۲- عفونت‌های ناشی از آئروموناس هیدروفیلا در مبتلایان به نقص ایمنی
 - ۳- پیشگیری و درمان پنومونی ناشی از پنوموسیستیس کارینی
 - ۴- پیشگیری و درمان توکسوپلاسموز در مبتلایان به ایدز
 - ۵- داروی انتخابی برای نوکاردیازیس
 - ۶- داروی کمکی در وبا، تیفوئید و شیگلوز
 - ۷- عفونت‌های ناشی از استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین و لیستریا منوسیتوز
- ! **توجه:** در بیمارانی که نمی‌توانند به صورت خوراکی از TMP-SMZ استفاده کنند، جهت درمان پنوموسیستیس شدید و سپسیس گرم منفی از نوع وریدی آن استفاده می‌شود.

یادداشت: ...

P - آمینوبنزوئیک اسید (PABA)



شکل ۱-۲۵. اثرات مهاري سولفونامیدها و تری متوپریم بر سنتز اسید فولیک

- ☐ **تری متوپریم:** تری متوپریم از نظر ساختمانی شبیه به اسید فولیک است. این دارو یک باز ضعیف بوده و در محیط‌های اسیدی نظیر ترشحات پروستات و واژن به مقادیر بالایی می‌رسد.
- **فارماکوکینتیک:** درصد بالایی از دارو به صورت تغییر نکرده از ادرار دفع می‌شود. نیمه عمر تری متوپریم مانند سولفامتوکسازول (۱۰ تا ۱۲ ساعت) است.



مکانیسم عمل

- ☐ **سولفونامیدها:** سولفونامیدها باکتریواستاتیک بوده و با مکانیسم‌های زیر سنتز اسید فولیک را مهار می‌کنند (شکل ۱-۲۵):
- ۱- مهار رقابتی آنزیم دی هیدروپترات سنتاز
 - ۲- تولید فرم غیرفعال اسید فولیک (به عنوان سوپسترای آنزیم)
- ! **توجه:** از آنجایی که سلول‌های پستانداران اسیدفولیک نمی‌سازند، لذا سولفونامیدها به طور اختصاصی بر روی باکتری‌ها اثر می‌کنند.
- ☐ **تری متوپریم:** تری متوپریم مهارکننده انتخابی دی هیدروفولات ردوکتاز باکتری بوده و از ایجاد اسید فولیک فعال در باکتری جلوگیری می‌کند.
- ☐ **تری متوپریم به همراه سولفامتوکسازول:** وقتی این دو دارو به صورت ترکیبی استفاده می‌شود، با اثر سینرژیستیک موجب بلوک متوالی سنتز فولات می‌شود؛ این ترکیب دارویی برای ارگانسیم‌های حساس باکتریوسیدال است.

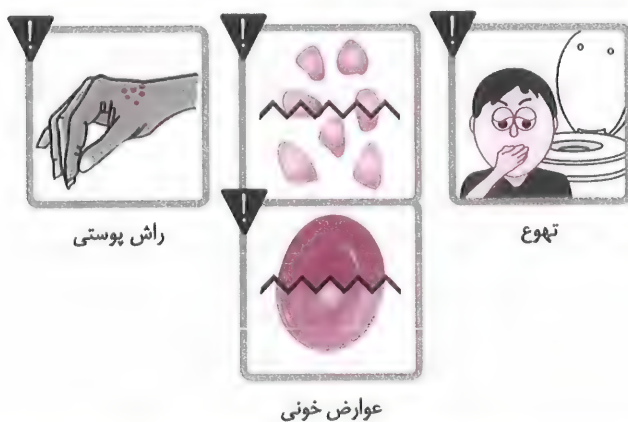
☐ **مثال:** کدامیک از آنتی‌بیوتیک‌های زیر از طریق مهار آنزیم دی هیدروپترات سنتاز عمل می‌کند؟ (پراترنی شهرپور ۹۳ - قطب ۱۰ کشوری / دانشگاه تهران)

- (الف) آمینوگلیکوزیدها
(ب) پنی‌سیلین‌ها
(ج) سولفونامیدها
(د) سفالوسپورین‌ها

الف ب ج د



شکل ۲-۲۵. عوارض سولفونامیدها



شکل ۳-۲۵. عوارض کوتریموکسازول

فلوروکینولون‌ها



طبقه‌بندی و فارماکوکینتیک

□ **طبقه‌بندی:** فلوروکینولون‌ها براساس طیف عملکرد ضد میکروبی به نسل‌های مختلف طبقه‌بندی می‌شوند:

● **نسل اول:** نورفلوکساسین (مشتق از نالیدیکسیک اسید) بر علیه پاتوژن‌های شایع عفونت ادراری مؤثر است.

● **نسل دوم:** سیپروفلوکساسین و آفلوکساسین فعالیت بیشتری نسبت به باکتری‌های گرم منفی داشته و همچنین بر علیه گنوکوک، بسیاری از کوکسی‌های گرم مثبت، مایکوپلازما و آرکانیسم‌های پنومونی آتپیک (مایکوپلازما پنومونیه و کلامیدوفیلا پنومونیه) مؤثر هستند.

● **نسل سوم:** لووفلوکساسین، جمی‌فلوکساسین و موفسی‌فلوکساسین فعالیت کمتری علیه باکتری‌های گرم منفی (نسبت به سیپروفلوکساسین و آفلوکساسین) داشته ولی فعالیت بیشتری نسبت به کوکسی‌های گرم مثبت (شامل استرپتوکوک پنومونیه و برخی سوش‌های انتروکوک و MRSA) دارند.

عوارض جانبی و تداخلات دارویی

□ عوارض سولفونامیدها

● افزایش حساسیت

۱- واکنش‌های آلرژیک از جمله راش پوستی و تب از عوارض شایع هستند.
۲- این داروها با سولفونامیدهای دیگر و داروهای مشابه از لحاظ ساختاری (داروهای کاهش دهنده قند خون خوراکی و تیازیدها)، واکنش آلرژیک متقاطع دارند (شکل ۲-۲۵).

۳- درمانیت اکسفولیاتیو، سندرم استیونس - جانسون و پُلی‌آرتریت ندوزا از عوارض نادر هستند.

● **عوارض گوارشی:** تهوع، استفراغ و اسهال شایع هستند. اختلال خفیف عملکرد کبدی ممکن است رخ دهد، ولی هپاتیت شایع نیست.

● **عوارض خونی:** این عوارض نادر بوده و عبارتند از: گرانولوسیتوپنی، ترومبوسیتوپنی، آنمی آپلاستیک و همولیز حاد در مبتلایان به کمبود G6PD

● **عوارض کلیوی:** رسوب سولفونامیدها در ادرار اسیدی موجب کریستالوری و هماچوری می‌شود.

□ تداخلات دارویی سولفونامیدها

۱- سولفونامیدها با وارفارین و متوترکسات در اتصال به پروتئین‌های پلاسما رقابت کرده، و سبب افزایش موقت غلظت پلاسمایی این داروها می‌شوند.

۲- سولفونامیدها می‌توانند بیلی‌روبین را از پروتئین‌های پلاسما جدا کنند و اگر در ۳ ماهه سوّم حاملگی مصرف شوند می‌توانند موجب کرن‌ایکتروس در نوزاد شوند.

□ **عوارض تری‌متوپریم:** تری‌متوپریم می‌تواند موجب آنمی مگالوبلاستیک، لکوپنی و گرانولوسیتوپنی شود که با اضافه کردن اسید فولینیک از بین می‌رود.

□ **عوارض TMP-SMZ:** ممکن است هر کدام از عوارض سولفونامیدها ایجاد شود و در مبتلایان به ایدز که تحت درمان با TMP-SMZ هستند، عوارضی مانند تب، راش، لکوپنی و اسهال به طور شایع دیده می‌شوند.

□ **مثال:** بیماری که مبتلا به عفونت ادراری بوده، بعد از دریافت آنتی‌بیوتیک با علائم درمانیت اکسفولیاتیو مراجعه کرده است. کدام دارو ممکن است این عارضه را ایجاد کرده باشد؟

(پراترنی اسفند ۹۳ - قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])

- (الف) پنی‌سیلین G پروکائین (ب) جنتامایسین
(ج) کوتریموکسازول (د) سیپروفلوکساسین

(الف) ب ج د

□ **مثال:** کدامیک از داروهای زیر در صورت مصرف در ۳ ماهه آخر حاملگی خطر یرقان نوزادی را افزایش می‌دهد؟

(پراترنی اسفند ۹۳ - قطب ۷ کشوری [دانشگاه اصفهان])

- (الف) سیپروفلوکساسین (ب) کوتریموکسازول
(ج) وانکومایسین (د) سفتریاکسون

(الف) ب ج د

۱- کاهش تجمع داخل سلولی دارو به علت تولید پمپ‌های خروج دارو یا تغییر در ساختمان پورین (در باکتری گرم منفی). مکانیسم‌های خروج دارو، عامل ایجاد مقاومت در مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، استافیلوکوک ارئوس و استرپتوکوک پنومونیه هستند.

۲- تغییر در حساسیت آنزیم‌های هدف

۳- موتاسیون در ژن *gyr A* که DNA grase را کُد می‌کند، علت مقاومت به گنوکوک است.

مثال کدام آنتی‌بیوتیک زیر با مکانیسم مهار آنزیم توپوایزومراز II عمل می‌کند؟ (پراترنی شهرپور ۹۸ - قطب ۲ کشوری [دانشگاه تبریز])

- (الف) سیپروفلوکساسین (ب) جنتامایسین
(ج) تتراسیکلین (د) موپیروسین

الف ب ج د



کاربردهای بالینی

۱- فلوروکینولون‌ها در درمان عفونت‌های ادراری - تناسلی و گوارشی که توسط آرگانیزم‌های گرم منفی مانند گنوکوک، E-Coli، کلبسیلا پنومونیه، کمپیلوباکتر ژژنی، انتروباکتر، سودوموناس آئروژینوزا، سالمونلا و شینگلا ایجاد می‌شوند؛ به کار می‌روند.

۲- فلوروکینولون‌ها در درمان عفونت‌های مجاری هوایی، پوست و بافت نرم مؤثر هستند.

۳- سیپروفلوکساسین و آفلوکساسین به صورت تک دوز خوراکی به عنوان جایگزین سفتریاکسون یا سفکسیم در بیماری گنوره به کار می‌روند، ولی در حال حاضر به علت مقاومت توصیه نمی‌گردند.

۴- لووفلوکساسین در پنومونی کسپ شده از جامعه (مثلاً پنومونی ناشی از مایکوپلاسما، کلامیدیا و لژیونلا) مؤثر است.

۵- جمی‌فلوکساسین و موكسی‌فلوکساسین وسیع‌الطیف‌ترین داروهای این گروه بوده و بر روی گرم مثبت‌ها، گرم منفی‌ها، عوامل پنومونی آتپیک و برخی بی‌هوازی‌ها مؤثر هستند.

۶- فلوروکینولون‌ها در درمان ناقلین مننگوکوک، درمان سل و درمان پروفیلاکتیک در مبتلایان به نوتروپنی مؤثر هستند.

۷- آفلوکساسین، کلامیدیا تراکوماتیس را ریشه‌کن می‌کند، اما به یک دوره ۷ روزه درمان نیاز دارد.

مثال کدامیک از داروهای زیر در پنومونی‌های آتپیک ناشی از لژیونلا، کلامیدیا و مایکوپلاسما کاربرد دارد؟

- (پراترنی اسفند ۹۶ - قطب ۷ کشوری [دانشگاه اصفهان])
(الف) سفیکسیم (ب) لووفلوکساسین
(ج) کوآموکسی‌کلاو (د) وانکومایسین

الف ب ج د



عوارض و تداخلات دارویی

عوارض جانبی

● عوارض گوارشی: شایع‌ترین عارضه فلوروکینولون‌ها، دیسترس گوارشی است.

توجه فلوروکینولون‌های نسل سوم اکثراً به عنوان "فلوروکینولون‌های تنفسی" شناخته می‌شوند.

نکته داروهای جدیدتر (جمی‌فلوکساسین و موكسی‌فلوکساسین)، فلوروکینولون‌های با وسیع‌ترین طیف اثر بوده که بر علیه بی‌هوازی‌ها، فعالیت بیشتری دارند.

■ **فارماکوکینتیک**: فلوروکینولون‌ها فراهمی زیستی خوراکی خوبی دارند (که البته آنتی‌اسیدها می‌توانند در آن تداخل ایجاد کنند). این داروها به اکثر بافت‌ها نفوذ می‌کنند، اگرچه نورفلوکساسین در بیشتر عفونت‌های سیستمیک به سطح پلاسمایی مناسبی نمی‌رسد. نیمه عمر فلوروکینولون‌ها معمولاً ۳ تا ۸ ساعت است.

● **متابولیسم و دفع**: راه اصلی دفع فلوروکینولون‌ها از طریق کلیه و با ترشح فعال توپولی است (که با پروبنسید بلوک می‌شود)، بنابراین در صورت وجود اختلال در عملکرد کلیه کاهش دوز دارو الزامی است.

● **نکته‌ای بسیار مهم** موكسی‌فلوکساسین از طریق غیرکلیوی و توسط متابولیسم کبدی و ترشح به صفرا دفع می‌شود؛ لذا در درمان عفونت ادراری توصیه نمی‌شود.

مثال مهم‌ترین مزیت فلوروکینولون‌های نسل سوم نظیر لووفلوکساسین بر فلوروکینولون‌های نسل دوم نظیر سیپروفلوکساسین چیست؟

(دستیاری - اردیبهشت ۹۷)

- (الف) اثر بهتر بر باکتری‌های گرم منفی
(ب) اثر بهتر بر کوكسی‌های گرم مثبت
(ج) عوارض جانبی کمتر بر عملکرد قلب
(د) عبور از سد خونی - مغزی

الف ب ج د

مثال تجویز کدامیک از فلوروکینولون‌های زیر در عفونت‌های ادراری توصیه نمی‌شود؟ (پراترنی شهرپور ۹۵ - قطب ۶ کشوری [دانشگاه زنجان])

- (الف) سیپروفلوکساسین (ب) آفلوکساسین
(ج) گاتی‌فلوکساسین (د) موكسی‌فلوکساسین

الف ب ج د



مکانیسم عمل و مقاومت دارویی

■ **مکانیسم عمل**: فلوروکینولون‌ها، باکتری‌سیدال بوده و ساخت DNA باکتریایی را با مکانیسم‌های زیر مختل می‌کنند:

۱- مهار توپوایزومراز II (DNA gyrase) به ویژه در آرگانیزم‌های گرم منفی

۲- مهار توپوایزومراز IV به خصوص در آرگانیزم‌های گرم مثبت

● **اثر متعاقب آنتی‌بیوتیکی**: فلوروکینولون‌ها نیز مانند آمینوگلیکوزیدها، اثرات متعاقب آنتی‌بیوتیکی داشته و رشد باکتری را حتی پس از اینکه سطح پلاسمایی دارو به پائین‌تر از MIC باکتری رسید، مهار می‌کنند.

■ **مقاومت دارویی**: مقاومت به نسل دوم فلوروکینولون‌ها به ویژه در کمپیلوباکتر ژژنی، گنوکوک، کوكسی‌های گرم مثبت (مثلاً MRSA)، سودوموناس آئروژینوزا و سراشیا به سرعت در حال گسترش است. مکانیسم‌های ایجاد مقاومت، عبارتند از:

PLUS

Next Level

یادم باشد که

- ۱- تری متوپریم - سولفامتوکسازول در درمان و پیشگیری توکسوپلاسموز در مبتلایان به ایدز به کار برده می شود.
- ۲- فلوروکینولون های نسل دوم مثل سیپروفلوکساسین در اسهال ناشی از باکتری های گرم منفی (مثل E-Coli، شیگلا و سالمونلا) بسیار مؤثر هستند.
- ۳- در کودکان به علت احتمال آسیب به غضروف نباید از فلوروکینولون ها استفاده کرد.
- ۴- آنتی اسیدها، فراهمی زیستی فلوروکینولون های خوراکی را کم می کنند.
- ۵- نه اختلالات کبدی و نه اختلالات کلیوی کنترااندیکاسیونی برای مصرف فلوروکینولون ها نیستند. اکثر فلوروکینولون ها حذف کلیوی دارند و دوز آنها باید زمانی که کلیانس کراتینی نین به زیر ۵۰ ml/min رسید، تعدیل شود. مُوکسی فلوکساسین از طریق کبد دفع می شود.
- ۶- راش پوستی شایع ترین عارضه جانبی سولفونامیدها هستند.
- ۷- در سه ماهه سوم حاملگی و نوزادان به علت خطر کرن ایکتروس نباید از سولفونامیدها استفاده کرد.
- ۸- مصرف فلوروکینولون ها در حاملگی و کودکان زیر ۱۰ سال کنترااندیکه است چرا که احتمال آسیب به غضروف در حال رشد در آن وجود دارد.
- ۹- در افراد مبتلا به کمبود فولات، تجویز اسید فولیک می تواند از آنمی ناشی از تری متوپریم جلوگیری نماید. در افراد مبتلا به کمبود فولات تجویز تری متوپریم (به تنهایی یا همراه با سولفی سوکسازول) می تواند موجب لکوپنی و ترومبوسیتوپنی شود.
- ۱۰- سیپروفلوکساسین به طور شایع برای درمان عفونت های ادراری به کار برده می شود. همچنین بر روی بیشتر سوش های ایجادکننده اُتیت میانی از جمله هموفیلوس آنفلوانزا و پنوموکوک مؤثر است.

● سایر عوارض

- ۱- راش پوستی
 - ۲- سردرد
 - ۳- منگی و گیجی
 - ۴- بی خوابی
 - ۵- مختل شدن تست های کبدی
 - ۶- قتوتوکسیسیته
 - ۷- نوروتوکسیسیته
 - ۸- تاندونیت و پارگی تاندون (۱۰۰٪ امتحانی)
 - ۹- عفونت های فرصت طلب با کاندیدا آلبیکانس و استریپتوکوک ها
- مصرف در حاملگی و کودکان: فلوروکینولون ها موجب آسیب به غضروف های در حال رشد شده و موجب آرتروپاتی می گردند؛ لذا مصرف آنها در دوران حاملگی و در کودکان توصیه نمی شود.
- تداخلات دارویی

- ۱- فلوروکینولون ها غلظت پلاسمايي تثویلین و سایر متیل گزانتین ها را افزایش می دهند.
- ۲- فلوروکینولون های جدید مانند جمی فلوکساسین، لووفلوکساسین و مُوکسی فوکساسین فاصله QT را طولانی می کنند. این داروها را نباید در افرادی که QT طولانی دارند و یا بیمارانی که داروهای ضدآریتمی کلاس III و IA استفاده می کنند، تجویز کرد (۱۰۰٪ امتحانی).

■ مثال مصرف کدامیک از آنتی بیوتیک های زیر ممکن است موجب التهاب و حتی پارگی تاندون شود؟

- (پراترنی شهرپور ۹۷ - قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])
- (الف) سولفامتوکسازول (ب) لووفلوکساسین (ج) سفتریاکسون (د) اریترومايسين

الف) ب) ج) د)

■ مثال طولانی شدن فاصله QT عارضه کدام دسته از آنتی بیوتیک ها می باشد؟

- (پراترنی شهرپور ۹۷ - قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])
- (الف) ماکرولیدها (ب) سفالوسپورین ها (ج) فلوروکینولون ها (د) سولفونامیدها

الف) ب) ج) د)

یادداشت:

درصد سؤالات فصل ۲۶ در ۲۰ سال اخیر: ۱/۷۴٪

مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

۱- عوارض جانبی داروهای ضد سل، ۲- درمان سل در مبتلایان به ایدز، ۳- درمان مایکوباکتریوم آویوم، ۴- ریفامپین

Preview

داروهای ضد مایکوباکتریال



● **نیمه عمر:** نیمه عمر دارو در استیلاتورهای سریع، ۹۰-۶۰ دقیقه و در استیلاتورهای آهسته، ۴-۳ ساعت است و استیلاتورهای سریع به میزان بیشتری دارو نیاز دارند.

□ **مکانیسم عمل:** ایزونیازید از نظر ساختمانی به پیریدوکسین شباهت دارد. مکانیسم عمل ایزونیازید مهار ساخت مایکولیک اسید (بخش اصلی دیواره سلولی مایکوباکتریوم) است. ایزونیازید برای باسیل‌های سل بارشد فعال، باکتری‌سید بوده و بر علیه انواع خاموش اثر کمتری دارد.

□ **مقاومت دارویی:** اگر ایزونیازید به تنهایی مصرف شود، مقاومت سریعاً ایجاد می‌شود.

۱- **مقاومت High - level:** به وسیله موتاسیون در ژن kat G که ایجاد می‌شود.

۲- **مقاومت Low - level:** با حذف ژن inh A بوجود می‌آید.

□ **کاربردهای بالینی**

● **سل:** ایزونیازید مهم‌ترین داروی مورد استفاده در سل بوده و در اکثر رژیم‌های دارویی ضد سل به کار می‌رود.

داروهای ضد سل

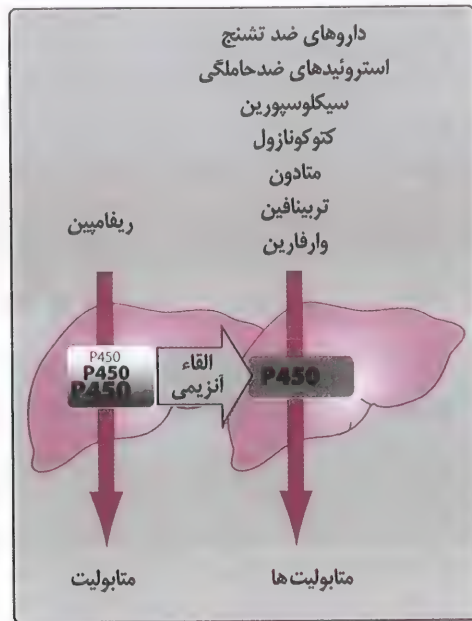
داروهای اصلی که در درمان سل به کار می‌روند، عبارتند از: ایزونیازید، ریفامپین، اتامبوتول، پیرازینامید و استرپتومايسين. درمان سل ریوی معمولاً با یک رژیم ۳ یا ۴ دارویی شروع می‌شود که به میزان مقاومت ارگانیسم به ایزونیازید بستگی دارد.



ایزونیازید (INH)

□ **فارماکوکینتیک:** ایزونیازید جذب خوراکی خوبی دارد.

● **متابولیسم:** متابولیسم کبدی ایزونیازید از طریق استیلاسیون صورت گرفته و تحت کنترل ژنتیکی است؛ برخی بیماران غیرفعال‌کننده‌های آهسته و برخی غیرفعال‌کننده‌های سریع دارو هستند.



شکل ۱-۲۶. رِفامپین می تواند با القای آنزیم سیتوکروم P450 کبدی سرعت دفع برخی از داروها را افزایش دهد.

عوارض و تداخلات دارویی

- ۱- رِفامپین، عرق، ادرار و اشک را نارنجی رنگ می کند. هرچند بی خطر، لنزهای تماسی ممکن است به صورت دائمی رنگی شوند.
- ۲- پروتئین اوری با زنجیره سبک از عوارض شایع رِفامپین بوده و ممکن است پاسخ آنتی بادی به دارو را مختل کند.
- ۳- عوارض گهگاهی دارو عبارتند از: راش پوستی، ترومبوسیتوپنی، نفريت و اختلال عملکرد کبدی
- ۴- اگر رِفامپین کمتر از ۲ بار در هفته تجویز شود، ممکن است موجب سندرم شبه آنفلوانزا و آئمی شود.

تداخلات دارویی: رِفامپین با القای آنزیم های متابولیزه کننده داروها در کبد (سیتوکروم P450)، سرعت دفع داروهای ضد تشنج، استروئیدهای ضد بارداری خوراکی (OCP)، سیکلوپورین، کتوکونازول، تربینافین، متادون و وارفارین را افزایش می دهد (شکل ۱-۲۶).

سایر رِفامایسین ها

- **رِفابوتین:** رِفابوتین نسبت به رِفامپین تداخل دارویی کمتری داشته و به همان میزان در درمان سل مؤثر است. رِفابوتین غالباً در درمان سل و سایر میکوباکتریوم ها در مبتلایان به ایدز بر رِفامپین ترجیح داده می شود به خصوص در بیمارانی که با سوپستراهای P450 درمان می شوند؛ مثل مهارکننده های پروتئاز ویروسی یا اناویرز (۱۰۰٪ امتحانی).
- **رِفاپنتین:** رِفاپنتین به علت خواص کینتیک دارو، قابلیت تجویز با دوز یکبار در هفته را دارد و همراه با ایزونیازید در درمان عفونت نهفته به کار برده می شود.
- **رِفاکسیمین:** رِفاکسیمین یک مشتق رِفامپین بوده که چون از دستگاه گوارش جذب نمی شود، در اسهال مسافران به کار برده می شود.

● **سل نهفته:** ایزونیازید برای درمان افرادی که تست پوستی مثبت دارند و افرادی که با بیمار مبتلا به سل فعال تماس نزدیک دارند، به تنهایی تجویز می شود.

عوارض

● **عوارض نوروتوکسیک:** از عوارض شایع ایزونیازید بوده و شامل نوریت محیطی، بی قراری، تویج عضلانی و بی خوابی هستند. برای درمان عوارض فوق از پیریدوکسین (ویتامین B6) با دوز ۵۰-۲۵ mg در روز استفاده می شود.

● **هپاتوتوکسیسیته:** ایزونیازید هپاتوتوکسیک بوده و می تواند موجب اختلال در تست های عملکردی کبد، ایکتر و هپاتیت شود. خوشبختانه هپاتوتوکسیسیته در کودکان نادر است.

● **همولیز:** ایزونیازید در مبتلایان به کمبود G6PD موجب همولیز می شود.

● **سندرم شبه لوپوس:** ایزونیازید می تواند سندرم شبه لوپوس ایجاد کند.

■ **تداخلات دارویی:** ایزونیازید متابولیسم کبدی فنی توئین،

کاربامازپین و وارفارین را مهار می کند.

■ **مثال** نوریت محیطی، عارضه کدامیک از داروهای ضد سل زیر است؟

(پراترنی اسفند ۹۵ - قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])

- الف) اتامبوتول
ب) رِفامپین
ج) ایزونیازید
د) استرپتوماکسین

الف ب ج د



رِفامپین

■ **فارماکوکینتیک:** رِفامپین به صورت خوراکی جذب خوبی دارد و در اکثر بافت های بدن از جمله CNS انتشار می یابد.

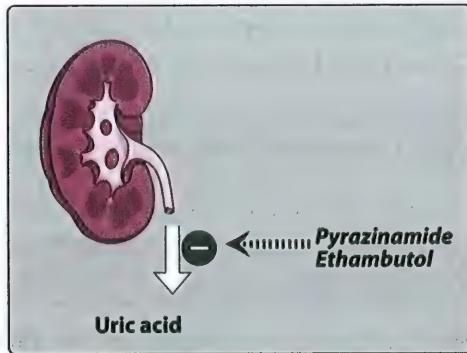
● **متابولیسم و دفع:** رِفامپین با ورود به چرخه اترو هپاتیک به صورت نسبی در کبد متابولیزه می شود. هم داروی اصلی و هم متابولیت های آن که نارنجی رنگ هستند اکثراً از راه مدفوع دفع می شوند.

■ **مکانیسم عمل:** رِفامپین (از مشتقات رِفامایسین)، باکتریسید بوده و RNA پلی مرز وابسته به DNA (که به وسیله ژن rpo کُد می شود) را در مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و بسیاری میکروارگانیسم های دیگر مهار می کند.

■ **مکانیسم مقاومت دارویی:** اگر رِفامپین به تنهایی مصرف شود به علت تغییر در حساسیت به پلی مرز سریعاً مقاومت ایجاد می شود.

کاربردهای بالینی

- **سل:** برای درمان سل، رِفامپین به همراه سایر داروها تجویز می شود.
- **سل نهفته:** رِفامپین را می توان جهت درمان سل نهفته (به صورت تک دارویی) در بیماران مقاوم به ایزونیازید یا افرادی که با آرگانایسم های مقاوم به ایزونیازید، تماس نزدیک داشته اند، به کار برد.
- **جذام:** در جذام مصرف ماهیانه رِفامپین، ایجاد مقاومت به داپسون را به تأخیر می اندازد.
- **عفونت های استافیلوکوکی یا پنوموکوکی مقاوم:** از رِفامپین به همراه وانکوماکسین جهت درمان عفونت های استافیلوکوکی مقاوم به متی سیلین یا استرپتوکوک مقاوم به پنی سیلین استفاده می شود.
- **ناقلین استافیلوکوک و مننگوکوک:** رِفامپین در درمان ناقلین استافیلوکوک و مننگوکوک به کار برده می شود.



شکل ۲-۲۶. پیرازینامید و اتامبوتول می‌توانند موجب تجمع اورات و حملات نقرسی شوند (به ویژه پیرازینامید)



پیرازینامید

❑ **مکانیسم عمل:** مکانیسم عمل پیرازینامید ناشناخته است. جهت فعالیت باکتریواستاتیک، آنزیم پیرازین آمیداز (که توسط ژن *pnca* کُد می‌شود) در مایکوباکتریوم توبرکلوزیس لازم است.

❑ **مکانیسم مقاومت دارویی:** مقاومت به پیرازینامید به علل زیر ایجاد می‌شود:

۱- موتاسیون در ژن‌های کُدکننده آنزیم‌هایی که در فعال سازی پیرازینامید مؤثر هستند.

۲- افزایش فعالیت سیستم خروجی دارو

❑ **فارماکوکینتیک:** پیرازینامید جذب خوراکی خوبی داشته و در اکثر بافت‌های بدن از جمله CNS انتشار می‌یابد. مولکول مادر و متابولیت‌های دارو از راه ادرار دفع می‌شوند. نیمه عمر دارو در نارسایی کلیه و کبد افزایش می‌یابد.

❑ **کاربرد بالینی:** استفاده همزمان پیرازینامید با سایر داروهای ضدسل عامل مهمی در موفقیت رژیم‌های درمانی کوتاه مدت است.

❑ **عوارض:** از عوارض شایع آن می‌توان به پُلی‌آرتراژی غیرنقرسی (۴۰٪) و هیپراوریسمی (اکثرآبی علامت) اشاره نمود. سایر عوارض پیرازینامید عبارتند از: میالژی، تحریک دستگاه گوارش، راش ماکولوپاپولر، اختلال عملکرد کبدی، پورفیری و حساسیت به نور (شکل ۲-۲۶)

❑ **مصرف در حاملگی:** مصرف پیرازینامید در حاملگی، کنتراژندیک است.

❑ **مثال:** پُلی‌آرتراژی غیرنقرسی از عوارض نسبتاً شایع کدام داروی ضدسل زیر است؟

- | | |
|-------------------|----------------|
| (الف) پیرازینامید | (ب) ریفامپین |
| (ج) اتامبوتول | (د) ایزونیازید |

الف ب ج د



استرپتومايسين

❑ **اهمیت:** به علت افزایش شیوع مایکوباکتریوم توبرکلوزیس مقاوم به سایر داروها، مصرف استرپتومايسين (یک آمینوگلیکوزید) نسبت به گذشته شایع‌تر شده است.

❑ **مثال:** شخصی که تحت درمان با رژیم‌های رایج آنتی‌بیوتیک ضدسل است، دچار عوارض تب، سردرد، درد عضلانی و ضعف (عوارض شبه آنفلوآنزا) شده است کدام دارو عامل اصلی این عوارض است؟

(پرانتزنی اسفند ۹۴ - قطب ۳ کشوری [دانشگاه کرمانشاه و همدان])

- | | |
|-------------------|----------------|
| (الف) پیرازینامید | (ب) ایزونیازید |
| (ج) ریفامپین | (د) اتامبوتول |

الف ب ج د

❑ **مثال:** خانم ۲۱ ساله متأهل تحت درمان با داروهای ضدسل است. پزشک به او توصیه می‌کند صرفاً به مصرف OCP جهت جلوگیری از حاملگی اکتفا نکند، احتمال کاهش اثر داروهای ضد حاملگی خوراکی با کدام داروی ضدسل بیشتر است؟

- | | |
|----------------|----------------|
| (الف) آمیکاسین | (ب) ایزونیازید |
| (ج) ریفامپین | (د) اتامبوتول |

الف ب ج د



اتامبوتول

❑ **مکانیسم عمل:** اتامبوتول، آرابینوزیل ترانسفراز (که توسط اپرون embCAB کُد می‌شود) را مهار می‌کند. آرابینوزیل ترانسفراز در تولید آرابینوگالاکتان نقش دارد. اتامبوتول با مهار تولید آرابینوگالاکتان موجب اختلال در تشکیل دیواره سلولی مایکوباکتریوم‌ها می‌شود.

❑ **مقاومت دارویی:** اگر اتامبوتول به تنهایی مصرف شود به علت موتاسیون در ژن *emb*، سریعاً مقاومت ایجاد می‌شود.

❑ **فارماکوکینتیک**

۱- جذب خوراکی اتامبوتول خوب بوده و در اغلب بافت‌های بدن از جمله CNS انتشار می‌یابد.

۲- درصد قابل توجهی از دارو به صورت تغییرنیافته از راه ادرار دفع می‌شود.

۳- در نارسایی کلیه دوز دارو باید کاهش داده شود.

❑ **کاربرد بالینی:** تنها کاربرد بالینی اتامبوتول در درمان سل بوده و همواره با سایر داروها تجویز می‌شود.

❑ **عوارض جانبی**

● **اختلالات بینایی:** مهمترین و شایعترین عوارض اتامبوتول اختلالات بینایی شامل کاهش حدت بینایی (VA)، کور رنگی قرمز - سبز، نوریت اپتیک و آسیب به شبکه (مصرف طولانی مدت و با دوز بالا) است.

❗ **توجه:** اغلب اختلالات بینایی ناشی از اتامبوتول با قطع دارو از بین می‌روند.

● **سایر عوارض:** سردرد، کنفوزیون، هیپراوریسمی و نوریت محیطی

❑ **مثال:** کدامیک از داروهای ضدمایکوباکتری می‌تواند موجب کاهش حدت بینایی (Visual Acuity) شود؟

(پرانتزنی - شهریور ۱۴۰۱)

- | | |
|------------------|-----------------|
| (الف) ایزونیازید | (ب) پیرازینامید |
| (ج) ریفابوتین | (د) اتامبوتول |

الف ب ج د

مقاومت

● **مقاومت به ایزونیاژید:** اگر میزان مقاومت به ایزونیاژید بیشتر از ۴٪ باشد، رژیم دارویی اولیه باید شامل اتامبوتول یا استرپتومایسین باشد. اگر سل تنها به ایزونیاژید مقاوم باشد، می‌توان بیمار را با رژیم ریفامپین + پیرازینامید + اتامبوتول یا استرپتومایسین به مدت ۶ ماه درمان کرد.

● **مقاوم به چند دارو:** اگر آنیسم‌های مقاوم به چند دارو که هم به ایزونیاژید و هم به ریفامپین مقاوم هستند، باید توسط حداقل ۳ دارویی که آنیسم به آنها حساسیت دارد، به مدت ۱۸ ماه یا به عبارتی به مدت ۱۲ ماه بعد از منفی شدن کشت خلط، درمان شوند.

داروهای مورد استفاده در جذام

داروی اصلی مورد استفاده در جذام، داپسون بوده که معمولاً همراه با ریفامپین یا کلوفازیمین یا هر دو تجویز می‌شود.

سولفون‌ها

□ **داپسون:** فعال‌ترین دارو در مقابل مایکوباکتریوم لپره، داپسون است.
 ● **مکانیسم عمل:** مکانیسم عمل سولفون‌ها، مهار سنتز اسید فولیک است. داپسون علاوه بر جذام، به عنوان داروی جایگزین در درمان پنومونی پنوموسیستیس جیرووسی در مبتلایان به ایدز، به کار می‌رود.
 ● **مقاومت دارویی:** مقاومت به ویژه در موارد استفاده از دوزهای پایین دیده می‌شود. چون مقاومت به داپسون رو به افزایش است، توصیه می‌شود این دارو همراه با ریفامپین یا کلوفازیمین تجویز گردد.
 ● **رژیم درمانی جذام:** رژیم درمانی جذام شامل داپسون به همراه ریفامپین (یا ریفابوتین) با یا بدون کلوفازیمین است.
 ● **فارماکوکینتیک:** داپسون به صورت خوراکی تجویز شده، نفوذ بافتی خوبی دارد، وارد چرخه اتروپاتیک می‌شود و از راه ادرار دفع می‌شود.

● **عوارض جانبی:** عوارض شایع داپسون، عبارتند از:

۱- تحریک گوارشی

۲- تب

۳- راش‌های پوستی

۴- مت‌هموگلوبینی

۵- همولیز (به ویژه در بیماران مبتلا به کمبود G6PD)

□ **آسداپسون:** آسداپسون (Acedapsone) یک شکل ذخیره‌ای از داپسون بوده که سطح پلاسمایی آنرا تا چند ماه حفظ می‌کند.

کلوفازیمین

□ **مکانیسم عمل:** کلوفازیمین یک رنگ فنازین بوده که ممکن است با DNA واکنش نشان دهد.

● **عوارض جانبی:** تحریک گوارش و تغییر رنگ پوست از قرمز - قهوه‌ای تا تقریباً سیاه از عوارض این دارو هستند.

□ **کاربرد بالینی:** کاربرد اصلی استرپتومایسین در رژیم‌های درمانی انواع تهدیدکننده حیات سل مانند مننژیت سلی، سل ارزنی و سل شدید اعضاء است.

□ **فارماکوکینتیک:** خصوصیات فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک استرپتومایسین مانند سایر آمینوگلیکوزیدها است.

داروهای جایگزین

□ **داروهای خط دوم:** از داروهای خط دوم در مواردی استفاده می‌شود که بیمار به داروهای خط اول، مقاوم باشد. علت اینکه این داروها در خط دوم به کار برده می‌شوند، این است که اولاً میزان تأثیر آنها از داروهای خط اول کمتر بوده و ثانیاً عوارض آنها غالباً جدی‌تر از داروهای اصلی است.

● **آمیکاسین:** به منظور جلوگیری از ایجاد مقاومت، آمیکاسین باید همراه با داروهای دیگر و در رژیم‌های ترکیبی استفاده شود. اندیکاسیون‌های استفاده از آمیکاسین، عبارتند از:

۱- سل مقاوم به استرپتومایسین

۲- سل مقاوم به چند دارو (Multidrug resistant)

● **سپیروفلوکساسین و آفلوکساسین:** معمولاً در برابر سوبه‌های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس مقاوم به داروهای خط اول مؤثر هستند. فلوروکینولون‌ها باید به صورت ترکیبی به کار روند.

● **اتیونامید:** با وجود شباهت ساختاری به ایزونیاژید، مقاومت متقاطع بین این دو دارو وجود ندارد. عوارض اصلی اتیونامید، تحریک شدید دستگاه گوارش و عوارض نورولوژیک هستند.

● **P - آمینو سالیسیلیک اسید (PAS):** به علت مقاومت اولیه به این دارو به ندرت استفاده می‌شود. به علاوه، عوارضی از جمله تحریک گوارشی، زخم پپتیک، واکنش‌های حساسیتی و اثر بر عملکرد کلیه، کبد و تیروئید را ایجاد می‌کند.

● **کاپرنومایسین و سیکلوسرین:** داروهای دیگر ضد سل با استفاده محدود شامل کاپرنومایسین (آتوتوکسیسیته و اختلال عملکرد کلیوی) و سیکلوسرین (نوروپاتی محیطی و اختلالات CNS) هستند.

● **بداکونیلین:** بداکونیلین سنتز ATP را در مایکوباکتریوم‌ها مهار می‌کند و برای سل مقاوم به هر دو داروی ایزونیاژید و ریفامپین مورد تأیید قرار گرفته است. عوارض جانبی شامل تهوع، آرتراژی، سردرد، کاردیوتوکسیک و هیپاتوتوکسیک هستند.

رژیم‌های دارویی ضد سل

□ **رژیم‌های استاندارد:** جهت درمان تجربی سل ریوی (در اکثر مناطق که مقاومت ایزونیاژید کمتر از ۴٪ است)، رژیم ابتدایی ۳ دارویی (شامل ایزونیاژید، ریفامپین و پیرازینامید) توصیه می‌شود. اگر آنیسم کاملاً به دارو حساس باشد و بیمار HIV منفی باشد، می‌توان پیرازینامید را بعد از ۲ ماه قطع کرد و رژیم ۲ دارویی را ۴ ماه دیگر ادامه داده و سپس آن را قطع کرد.

□ **رژیم‌های جایگزین:** اگر آنیسم کاملاً به دارو حساس باشد، رژیم‌های جایگزین شامل ایزونیاژید و ریفامپین به مدت ۹ ماه یا ایزونیاژید و اتامبوتول به مدت ۱۸ ماه هستند. همچنین می‌توان از رژیم متناوب (۲ تا ۳ بار در هفته) به صورت رژیم ۴ دارویی با دوز بالا استفاده کرد.

PLUS

Next Level

یادم باشد که

GUIDELINE & BOOK REVIEW

- ۱- مکانیسم عمل ایزونیازید مهار ساخت مایکولیک اسید (بخش اصلی دیواره سلولی مایکوباکتریوم) است.
- ۲- عوارض نوروتوکسیک از جمله نوریت محیطی از عوارض شایع ایزونیازید بوده که با تجویز پیریدوکسین (ویتامین B6) قابل پیشگیری است.
- ۳- ریفامپین می تواند موجب سندرم شبه آنفلوانزا و آمی شود.
- ۴- ریفامپین با القای آنزیم های متابولیزه کننده داروها در کبد (سیتوکروم P450)، سرعت دفع داروهای ضد تشنج، استروئیدهای ضد بارداری خوراکی (OCP)، سیکلوسپورین، کتوکونازول، تربینافین، متادون و وارفارین را افزایش می دهد.
- ۵- در درمان سل و سایر مایکوباکتریوم ها در مبتلایان به ایدز، ریفابوتین به ریفامپین ترجیح داده می شود.
- ۶- ریفاکسیمین در اسهال مسافران به کار برده می شود.
- ۷- مهم ترین و شایع ترین عارضه جانبی اتامبوتول، اختلالات بینایی شامل کاهش حدت بینایی (VA)، کوررنگی قرمز - سبز، نوریت اپتیک و آسیب به شبکه است. اختلالات بینایی ناشی از اتامبوتول با قطع دارو از بین می روند.
- ۸- عارضه شایع پیرازینامید، پلی آرترا لژی غیرنقرسی و هیپراوریسمی (اکثر آبی علامت) است.
- ۹- درمان عفونت با مایکوباکتریوم آویوم شامل آزیترومایسین یا کلاریترومایسین به اضافه اتامبوتول و ریفابوتین است.
- ۱۰- برای پیشگیری از مایکوباکتریوم آویوم در مبتلایان به ایدز از کلاریترومایسین یا آزیترومایسین با یا بدون ریفابوتین استفاده می شود.
- ۱۱- پروفیلاکسی با ایزونیازید برای تمام افرادی که در تماس نزدیک با سل فعال هستند لازم است (به ویژه اطفال).

داروهای مورد استفاده در عفونت های مایکوباکتریایی
غیرتوبرکلوزی (NMT)

مایکوباکتریوم آویوم

□ **پیشگیری:** عامل عفونت منتشر در مبتلایان به ایدز مایکوباکتریوم آویوم کمپلکس (MAC) است. در افرادی که CD4 در آنها کمتر از ۵۰/μl است برای پیشگیری از مایکوباکتریوم آویوم از کلاریترومایسین یا آزیترومایسین با/یا بدون ریفابوتین استفاده می شود.

□ **درمان:** اگر عفونت با مایکوباکتریوم آویوم رخ دهد؛ درمان شامل آزیترومایسین یا کلاریترومایسین به اضافه اتامبوتول و ریفابوتین است.

■ **مثال** بیماری مبتلا به ایدز دچار عفونت ثانویه ناشی از مایکوباکتریوم آویوم شده است. کدام ترکیب دارویی برای این بیمار مناسب تر است؟
(دستیاری - اسفند ۸۵)

الف) ایزونیازید + ریفامپین + استرپتومایسین

ب) کلاریترومایسین + اتامبوتول + ریفابوتین

ج) ایزونیازید + ریفامپین + اتامبوتول

د) ریفامپین + پیرازینامید + پارآمینوسالسیلیک اسید

الف) ب) ج) د)



سایر مایکوباکتریوم های غیرتوبرکلوزی

سایر مایکوباکتریوم های غیرتوبرکلوزی از جمله مایکوباکتریوم مارینوم و مایکوباکتریوم اولسیران (با/یا بدون علامت) را می توان با داروهای آنتی مایکوباکتریال (اتامبوتول، ایزونیازید یا ریفامپین) یا سایر آنتی بیوتیک ها (آمیکاسین، سفالوسپورین ها، فلوروکینولون ها، ماکرولیدها یا تتراسیکلین ها) درمان کرد.

یادداشت: ...

داروهای ضد ویروس

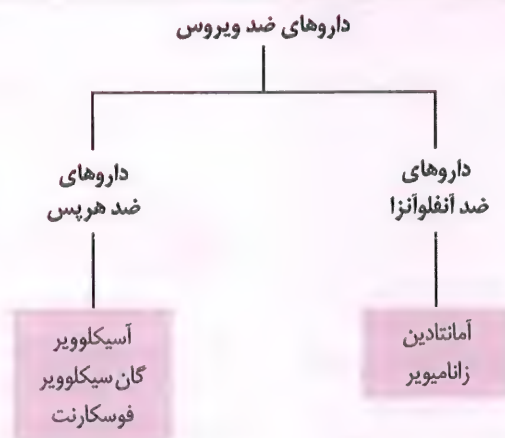
آنالیز آماری سؤالات فصل ۲۷

❖ درصد سؤالات فصل ۲۷ در ۲۰ سال اخیر: ۰/۷۱٪

❖ مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

۱- اندیکاسیون‌های تجویز آسیکلوویر، ۲- گان‌سیکلوویر (به ویژه در رتینیت CMV)، ۳- فوسکارنت، ۴- اوستتامیویر

Preview



آسیکلوویر (آسیکلوگوانوزین)

❑ **فعالیت ضد ویروسی:** آسیکلوویر بر روی ویروس هرپس سیمپلکس (HSV-1 و HSV-2) و ویروس واریسلا زوستر مؤثر است.

❑ **مکانیسم عمل:** آسیکلوویر در ابتدا به کمک کیناز ویروسی به آسیکلوویر تری فسفات فعال تبدیل می‌گردد (شکل ۱-۲۷). آسیکلوویر تری فسفات با دو مکانیسم زیر موجب تداخل در ساخت ویروس می‌شود:

- ۱- یک سوپسترای رقابتی برای DNA پلی مرز است.
- ۲- با ادغام در DNA ویروس، ساخت زنجیره را خاتمه می‌دهد.

❑ مقاومت دارویی

۱- مقاومت دارویی HSV ممکن است به علت تغییر در DNA پلی مرز ویروس باشد.

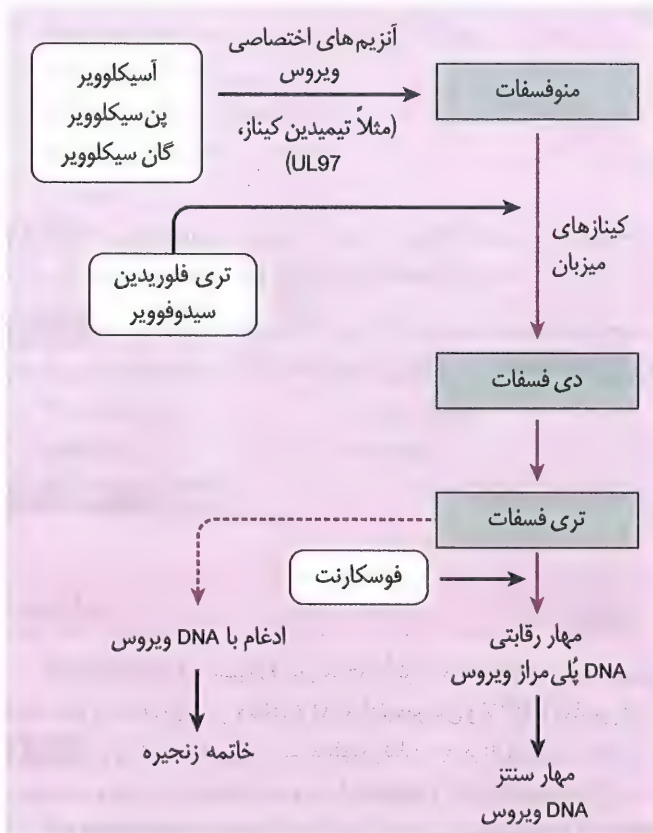
۲- بسیاری از سوش‌های مقاوم HSV (سوش‌های TK⁻) فاقد آنزیم تیمیدین کیناز هستند. این آنزیم آسیکلوویر را به آسیکلوویر تری فسفات تبدیل می‌کند. این سوش‌ها به فامسیکلوویر، گان‌سیکلوویر و والاسیکلوویر نیز مقاوم هستند.

داروهای ضد ویروس بر روی تکثیر ویروس در مراحل زیر مؤثر هستند:

- ۱- ورود ویروس به سلول
- ۲- سنتز اسید نوکلئیک
- ۳- ادغام
- ۴- سنتز پروتئین
- ۵- آزادسازی ویرون

داروهای ضد هرپس

اکثر داروهای ضد ویروس هرپس، آنتی متابولیت‌هایی هستند که DNA پلی مرز ویروس را مهار می‌کنند.



شکل ۲۷-۱. مکانیسم عمل داروهای ضد هرپس



گان سیکلوویر

□ **مکانیسم عمل:** گان سیکلوویر (مشتق گوانین) پس از تری فسفوریلاسیون به یک نوکلئوتید تبدیل شده که DNA پلی‌مراز CMV و HSV را مهار کرده و همچنین موجب ختم زنجیره می‌شود.

□ مکانیسم مقاومت

● **مقاومت CMV:** مقاومت CMV به علت موتاسیون در ژن‌های فعال‌کننده فسفوترانسفرازهای ویروس و DNA پلی‌مراز ویروس است.

● **مقاومت HSV:** ویروس‌های هرپس سیمپلکس فاقد تیمیدین کیناز به گان سیکلوویر مقاوم هستند.

□ **فارماکوکینتیک:** گان سیکلوویر معمولاً به صورت وریدی تجویز شده و نفوذ بافتی خوبی به ویژه در چشم و CNS دارد. فراهمی زیستی نوع خوراکی گان سیکلوویر، کمتر از ۱۰٪ است. دفع گان سیکلوویر از طریق کلیوی بوده و میزان دفع آن با کلیترانس کراتی‌نین رابطه مستقیم دارد.

! **توجه:** والگان سیکلوویر یک پیش‌داروی گان سیکلوویر بوده که فراهمی زیستی خوراکی خوبی دارد و نیاز به فرم وریدی گان سیکلوویر (و سیدوفویر و فوسکارنت) در بیماری‌های End-Organ ناشی از CMV را کاهش داده است.

□ **کاربرد بالینی:** گان سیکلوویر در پیشگیری و درمان رتینیت CMV و سایر عفونت‌های ناشی از CMV در افراد مبتلا به نقص ایمنی به کار برده می‌شود.

! **توجه:** ایمپلنت داخل چشمی گان سیکلوویر در رتینیت CMV به کار برده می‌شود.

□ **فارماکوکینتیک:** آسیکلوویر را می‌توان به صورت موضعی، خوراکی و وریدی تجویز کرد. چون نیمه‌عمر آسیکلوویر کوتاه است باید چند بار در روز مصرف شود. راه اصلی دفع این دارو از طریق کلیه بوده، لذا در صورت وجود نارسایی کلیه دوز آن باید کاهش داده شود.

□ کاربرد بالینی

● **آسیکلوویر خوراکی:** آسیکلوویر خوراکی در درمان ضایعات جلدی مخاطی و ژنیتال هرپس و برای پیشگیری در ایدز و سایر بیماران دچار نقص ایمنی (مانند آنهایی که قرار است تحت پیوند اعضا قرار گیرند) به کار برده می‌شود.

● **آسیکلوویر وریدی:** آسیکلوویر وریدی در عفونت HSV در نوزادان و در هرپس شدید از جمله آنسفالیت هرپسی تجویز می‌گردد.

□ عوارض جانبی

۱- آسیکلوویر خوراکی به خوبی تحمل شده ولی می‌تواند موجب ناراحتی گوارشی و سردرد گردد.

۲- عوارض آسیکلوویر وریدی عبارتند از: دل‌ریزوم، ترمور، تشنج، هیپوتانسیون و عوارض کلیوی. آسیکلوویر در مغز استخوان عارضه مهمی ندارد.

□ سایر داروهای مؤثر بر HSV و VZV

● **والاسیکلووین:** والاسیکلوویر یک پیش‌دارو بوده که پس از تجویز خوراکی و متابولیسم کبدی به آسیکلوویر تبدیل می‌شود و سطح پلاسمایی ۳ تا ۵ برابر آسیکلوویر را ایجاد می‌کند. والاسیکلوویر مدت اثر بیشتری نسبت به آسیکلوویر دارد.

● **پن سیکلووین:** پن سیکلوویر توسط تیمیدین کیناز ویروس، فعال شده (به نوع تری فسفات تبدیل می‌شود) و DNA پلی‌مراز را مهار می‌کند (ولی موجب خاتمه زنجیره نمی‌شود).

● **فامسیکلووین:** فامسیکلوویر یک پیش‌دارو بوده که پس از متابولیسم کبدی First-pass به پن سیکلوویر تبدیل می‌شود. فامسیکلوویر خوراکی در درمان هرپس ژنیتال و هرپس زوستر به کار برده می‌شود.

! **توجه:** فامسیکلوویر اثرات فارماکوکینتیک شبیه به آسیکلوویر داشته و به صورت خوراکی به خوبی تحمل می‌شود.

★ **نکته:** هیچ یک از آنالوگ‌های آسیکلوویر بر علیه ویروس هرپس سیمپلکس فاقد تیمیدین کیناز (سوش‌های TK) اثری ندارند.

● **دوکوسانول:** دوکوسانول یک الکل آلیفاتیک بوده که با اختلال در اتصال HSV به غشای پلاسمایی از ورود ویروس به سلول و تکثیر آن جلوگیری می‌کند. با مصرف موضعی دوکوسانول مدت زمان لازم برای ترمیم و بهبود کاهش می‌یابد.

□ **مثال:** کودک ۷ ساله‌ای پس از تشنج به اورژانس منتقل می‌شود. در ۳ روز گذشته، کودک دچار تب، سردرد، کاهش اشتها، Disorientation و لتاری بوده است. شمارش لکوسیت‌ها، 13000 را نشان می‌دهد. با انجام آزمایش PCR، وجود ویروس HSV-1 در CSF تأیید می‌شود؛ بهترین داروی ضد ویروس برای این کودک کدام است؟ (پراثرترین میان‌دوره - تیر ۹۷)

(ب) والاسیکلوویر

(الف) آسیکلوویر

(د) فامسیکلوویر

(ج) فوسکارنت

(الف) (ب) (ج) (د)

جدول ۱-۲۷. داروهای ضد ویروس

ویروس	داروهای اولیه	داروهای جایگزین یا کمکی
CMV	گان سیکلوویر والگان سیکلوویر	سیدوفوویر، فوسکارنت، فومی ویرسن
VZV, HSV	آسیکلوویر	سیدوفوویر، فوسکارنت، ویدارابین
HBV	IFN- α ، لامی وودین	آدوفویر دیپروکسیل، انتکاویر، لامی وودین، تلبیوودین
HCV	IFN- α ، سوفوسبوویر	لیدپاسویر، گرازوپروویر و ریباویرین
آنفلوآنزای A	اُسلتامیویر	آمانتادین، ریمانتادین، زانامیویر
آنفلوآنزای B	اُسلتامیویر	زانامیویر

● **عفونت‌های هرپسی مقاوم به آسیکلوویر:** فوسکارنت DNA پلی‌مراز هرپسی را در سویه‌های مقاوم به آسیکلوویر که تیمیدین کیناز ندارند را مهار می‌کند، لذا در درمان عفونت‌های هرپسی مقاوم به آسیکلوویر در مبتلایان به ایدز به کار برده می‌شود.

□ عوارض جانبی

- ۱- نفروتوکسیسته (۳۰٪) همراه با اختلال الکترولیتی (به ویژه هیپوکلسمی)
- ۲- زخم ادراری - تناسلی
- ۳- عوارض CNS شامل سردرد، توهم و تشنج

□ **مثال** کدامیک از داروهای زیر، ترانس کریپتاز معکوس، DNA پلی‌مراز و RNA پلی‌مراز ویروسی را مهار می‌کند؟

(پراگرتنی اسفند ۹۷ - قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])

- الف) سیدوفوویر
ب) استاودین
ج) فوسکارنت
د) آباکاویر

الف) ب) ج) د)

سایر داروهای ضد هرپس

□ **ویدارابین:** ویدارابین (آنالوگ آدنین) بر علیه HSV، VZV و CMV مؤثر است.

● **کاربرد بالینی:** ویدارابین به صورت موضعی در درمان کراتیت هرپسی به کار برده می‌شود ولی بر ضایعات ژنیتال اثری ندارد.

□ **توجه** ویدارابین به سرعت غیرفعال شده و عوارض شدیدی دارد، لذا در عفونت‌های سیستمیک کمتر به کار می‌رود.

● **عوارض جانبی:** عوارض ناشی از تجویز سیستمیک عبارتند از: تحریک گوارشی، پاراستزی، ترمور، تشنج و اختلالات کبدی.

□ **نکته** ویدارابین در حیوانات تراژونیک بوده است.

□ **ایدوکسوریدین و تری‌فلوریدین:** ایدوکسوریدین و تری‌فلوریدین آنالوگ‌های پیریمیدین هستند.

● **کاربرد بالینی:** این داروها فقط به طور موضعی در درمان کراتیت هرپسی (HSV-1) تجویز می‌شوند.

□ **فومی ویرسن (Fomivirsen):** این دارو به mRNA سیستم‌گالوویروس متصل شده و از سنتز پروتئین جلوگیری می‌کند.

● **کاربرد بالینی:** از تزریق داخل ویتره فومی ویرسن جهت درمان رتینیت CMV استفاده می‌شود.

□ **عوارض جانبی:** عوارض سیستمیک گان سیکلوویر، عبارتند از:

- ۱- لکوپنی و ترومبوسیتوپنی
- ۲- التهاب مخاطی (موکوزیت)
- ۳- اختلال عملکرد کبد
- ۴- تشنج

□ **توجه** مصرف همزمان گان سیکلوویر با زیدوودین (یا سایر داروهای سرکوب‌کننده مغز استخوان) موجب نوتروپنی شدیدی می‌شود.

□ **مثال** در بیمار مبتلا به ایدز، از کدامیک از داروهای ضد ویروس زیر جهت پیشگیری از عفونت رتینیت CMV استفاده می‌گردد؟ (PHD فارماکولوژی)

- الف) آسیکلوویر
ب) گان سیکلوویر
ج) فلوکونازول
د) ریباویرین

الف) ب) ج) د)

سیدوفوویر

□ **مکانیسم عمل:** سیدوفوویر منحصرأ توسط کینازهای سلول میزبان فعال شده و DNA پلی‌مراز CMV، HSV، آدنوویروس و HPV را مهار می‌کند.

□ **توجه** برای فسفریلاسیون سیدوفوویر نیازی به کیناز ویروس نبوده و در نتیجه سیدوفوویر در سویه‌های مقاوم به آسیکلوویر و گان سیکلوویر، مؤثر است.

□ **مکانیسم مقاومت:** مقاومت دارویی به علت موتاسیون در ژن DNA پلی‌مراز ایجاد می‌شود.

□ **فارماکوکینتیک:** سیدوفوویر به صورت وریدی به کار می‌رود. دفع سیدوفوویر کلیوی بوده و با کلیرانس کراتی نین رابطه مستقیم دارد و هیدراتاسیون کامل باید انجام شود.

□ کاربرد بالینی

۱- رتینیت CMV

۲- عفونت‌های جلدی - مخاطی ناشی از HSV از جمله موارد مقاوم به آسیکلوویر

۳- زگیل‌های تناسلی

□ **عوارض جانبی:** مهمترین عارضه محدودکننده دوز سیدوفوویر نفروتوکسیسته بوده که در اثر تجویز همزمان با سایر داروهای نفروتوکسیک مانند آمفوتریسین B و آمینوگلیکوزیدها، احتمال آن افزایش می‌یابد.

فوسکارنت

□ **مکانیسم عمل:** فوسکارنت برای فعالیت ضد ویروسی خود به فسفریلاسیون نیازی ندارد. فوسکارنت آنتی‌متابولیت نبوده ولی می‌تواند RNA پلی‌مراز، DNA پلی‌مراز و ترانس کریپتاز معکوس HIV را مهار کند.

□ **مقاومت دارویی:** مقاومت به فوسکارنت به علت موتاسیون نقطه‌ای در ژن DNA پلی‌مراز ایجاد می‌شود.

□ **فارماکوکینتیک:** فوسکارنت به صورت وریدی تجویز شده و به راحتی به تمام بافت‌ها از جمله CNS انتشار می‌یابد. دفع فوسکارنت، کلیوی بوده و با کلیرانس کراتی نین رابطه مستقیم دارد.

□ کاربرد های بالینی

● **عفونت CMV:** فوسکارنت از داروهای جایگزین جهت درمان و پیشگیری عفونت CMV از جمله رتینیت CMV است. این دارو در CMV های مقاوم به گان سیکلوویر نیز مؤثر است.



اوسلتامیویر و زانامیویر

□ **مکانیسم عمل:** این داروها مهارکننده‌های نورآمینیداز (ساخته شده توسط آنفلوانزای A و B) بوده و از انتشار ویروس جلوگیری می‌کنند. این داروها بر علیه سویه‌های H3N2 و H1N1 نیز مؤثر هستند.

□ **مقاومت دارویی:** موتاسیون در نورآمینیدازهای ویروسی موجب مقاومت شده ولیکن مقاومت بسیار نادر است.

□ **کاربردهای بالینی:** این داروها مدت زمان علائم آنفلوانزا را کاهش داده و در صورت شروع دارو در ۲۴ ساعت اول علائم، مؤثرتر هستند. در صورت مصرف پروفیلاکتیک، اوسلتامیویر میزان بروز آنفلوانزا را به شدت کاهش می‌دهد.

□ نحوه مصرف

۱- اوسلتامیویر یک پیش دارو بوده که در روده و کبد فعال شده و به صورت خوراکی تجویز می‌شود.

۲- زانامیویر از طریق نازال تجویز می‌گردد (شکل ۲-۲۷).

□ عوارض جانبی

● **اوسلتامیویر:** اوسلتامیویر ممکن است موجب ناراحتی گوارشی شود.

● **زانامیویر:** زانامیویر سبب سرفه، ناراحتی در گلو و برونکواسپاسم در مبتلایان به آسم می‌شود.

□ **مثال** جهت پیشگیری و درمان عفونت‌های ویروسی مثل آنفلوانزا، کدام دارو از طریق مهار نورآمینیداز ویروسی اثر می‌کند؟ (پارتنری - اسفند ۹۹)

- الف) آسیکلوویر
ب) آمانتادین
ج) اوسلتامیویر
د) افویرنز

الف) ب) ج) د)

PLUS

Next Level

یادم باشد که

۱- مکانیسم عمل آسیکلوویر و گان سیکلوویر مهار DNA پلی‌مراز ویروس است.

۲- برای درمان آنسفالیت هرپسی از آسیکلوویر وریدی استفاده می‌شود.

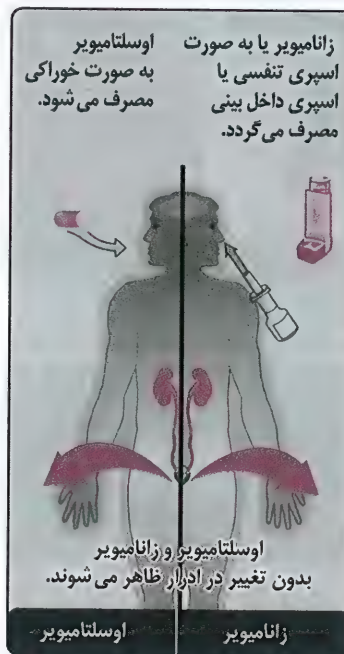
۳- گان سیکلوویر در پیشگیری و درمان رتینیت CMV و سایر عفونت‌های ناشی از CMV در افراد مبتلا به نقص ایمنی به کار برده می‌شود.

۴- فوسکارنت RNA پلی‌مراز، DNA پلی‌مراز و ترانس کریپتاز معکوس HIV را مهار می‌کند.

۵- اوسلتامیویر و زانامیویر، مهارکننده‌های نورآمینیداز هستند و در درمان آنفلوانزا به کار برده می‌شوند.

۶- اگر اوسلتامیویر به صورت پروفیلاکتیک تجویز شود، میزان بروز آنفلوانزا را به شدت کاهش می‌دهد.

۷- تری فلوریدین موضعی برای درمان کراتوکنژنکتیویت هرپسی (HSV-1) به کار برده می‌شود.



شکل ۲-۲۷. راه‌های تجویز و متابولیسم اوسلتامیویر و زانامیویر

داروهای ضد آنفلوانزا



آمانتادین و ریمانتادین

□ **مکانیسم عمل:** آمانتادین و ریمانتادین مراحل اولیه تکثیر ویروس آنفلوانزا A (ولی نه آنفلوانزا B) را مهار می‌کنند. این داروها به کانال پروتون متصل شده و از اسیدی شدن هسته مرکزی ویروس و متعاقب آن فعال شدن RNA ترانس کریپتاز جلوگیری می‌کنند.

□ **کاربرد بالینی:** اگر این داروها در طی ۴۸ ساعت اول پس از تماس مصرف شوند از عفونت با ویروس آنفلوانزای A پیشگیری نموده و می‌توانند مدت علائم را کاهش دهند.

□ **موارد مقاوم به آدامانتین:** ویروس آنفلوانزا A مقاوم به آدامانتین در حال حاضر شایع بوده و دوسویه مهم مقاوم به آدامانتین، عبارتند از:

- ۱- سوش H3N2: عامل آنفلوانزای فصلی
- ۲- سوش H1N1: از ویروس‌های آنفلوانزای خوک و مرغی مشتق شده و عامل پاندمی‌های اخیر است.

□ **توجه:** خوشبختانه مقاومت متقاطع اندکی با مهارکننده‌های نورآمینیداز دارند.

□ **عوارض جانبی:** عوارض جانبی این داروها، عبارتند از:

۱- تحریک گوارشی

۲- سرگیجه

۳- آتاکسی

۴- اختلال در صحبت کردن

□ **توجه:** ریمانتادین نیمه عمر طولانی‌تری نسبت به آمانتادین داشته و در نارسایی کلیه به اصلاح دوز نیاز ندارد. ریمانتادین فعالیت بیشتری نسبت به آمانتادین ندارد.

درصد سؤالات فصل ۲۸ در ۲۰ سال اخیر: ۱/۸۴٪

مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

۱- جدول روش‌های حذف آنتی بیوتیک‌ها، ۲- تجویز آنتی بیوتیک در حاملگی، ۳- تداخلات دارویی مهم

جدول ۱-۲۸. آنتی بیوتیک‌های انتخابی در عوامل میکروبی مختلف

پاتوژن	First choice
انتروکوک‌ها	آمپی سیلین ± جنتامایسین
استاف اورئوس یا اپیدرمیدیس	نفی سیلین
حساس به متی سیلین	
مقاوم به متی سیلین	وانکومایسین ± جنتامایسین ± ریفامپین
استرپتوکوک پنومونیه حساس	پنی سیلین G، آموکسی سیلین
به پنی سیلین	
مقاوم به پنی سیلین	وانکومایسین + سفتریاکسون یا سفوتاکسیم ± ریفامپین
نایسریا گنرره	سفتریاکسون، سفیکسیم
نایسریا مننژیتیدیس	پنی سیلین G
موراکسلا کاتارالیس	سفوروکسیم، تری متوپریم - سولفامتوکسازول
کلستریدیم دیفسیل	مترونیدازول
کلامیدیا تراکوماتیس	آزیترومایسین یا تتراسیکلین
کلامیدیا پنومونیه	اریترومایسین یا تتراسیکلین
مایکوپلاسما پنومونیه	ماکرولید یا تتراسیکلین
ترپونما پالیدوم	پنی سیلین G
باکترئید	مترونیدازول
کمپیلوباکتر ژرونی	ماکرولید
انتروباکتر	کارباپنم، تری متوپریم - سولفامتوکسازول
E.coli	سفالوسپورین (نسل اول یا دوم)، تری متوپریم - سولفامتوکسازول
کلیسیلا پنومونیه	سفالوسپورین (نسل اول یا دوم)، تری متوپریم - سولفامتوکسازول
پروتئوس میرابیلیس	آمپی سیلین
پروتئوس ایندول مثبت	سفالوسپورین (نسل اول یا دوم)، تری متوپریم - سولفامتوکسازول
سالمونلا تیفی	سفتریاکسون یا فلوروکینولون
سراشیا	کارباپنم
شیگلا	فلوروکینولون

درمان آنتی بیوتیکی تجربی

تعریف: به شروع آنتی بیوتیک‌تراپی براساس شک پزشک و قبل از تشخیص پاتوژن اختصاصی عامل عفونت، آنتی بیوتیک‌تراپی تجربی گفته می‌شود (جدول ۱-۲۸).

اقدامات قبل از آنتی بیوتیک‌تراپی تجربی: قبل از شروع آنتی بیوتیک باید نمونه‌های لازم جهت تست‌های آزمایشگاهی اخذ شود.

اصول درمان آنتی بیوتیکی

تست حساسیت: نتیجه تست حساسیت، حداقل غلظت مهارکننده (MIC) یا حداقل غلظت باکتری‌سیدال (MBC) یک دارو را پیش‌بینی می‌کند. دو روش انجام تست حساسیت، عبارتند از: Kirby - Bayer) Disk diffusion) و Broth dilution - ۲

نکته‌ای بسیار مهم: در عفونت‌های شدید ناشی از کُکسی‌های گرم مثبت و هموفیلوس آنفلوانزا از یک تست مستقیم برای بتالاکتاماز استفاده می‌شود. تعیین غلظت خونی دارو: در دو مورد زیر غلظت خونی دارو سنجیده می‌شود:

۱- هنگامی که از داروهای با اندکس درمانی پائین (مثل آمینوگلیکوزیدها و وانکومایسین) استفاده می‌شود.

۲- هنگامی که پاسخ بالینی به درمان آنتی بیوتیکی ضعیف باشد.

سنجش تیترا باکتری‌سیدال سرمی: در عفونت‌هایی که دفاع میزبان نقش اندکی در درمان دارد، تعیین تیترا باکتری‌سیدال سرمی به انتخاب آنتی بیوتیک مناسب و دوز لازم آن کمک می‌کند. کشته شد باکتری‌های در رقت ۸: ۱، رضایت‌بخش است.

روش تجویز آنتی بیوتیک: در عفونت‌های میکروبی خطرناک، آنتی بیوتیک‌تراپی تزریقی، ارجح بوده ولی کلرامفنیکل، فلوروکینولون‌ها و تری متوپریم - سولفامتوکسازول ممکن است به صورت خوراکی مؤثرتر باشند.

جدول ۲-۲۸. روش‌های حذف آنتی‌بیوتیک‌های رایج

روش حذف	دارو یا گروه دارویی
□ کلیوی	آسیکلوویر، آمینوگلیکوزیدها، آمفوتریسین B، اکثر سفالوسپورین‌ها، فلوکونازول، فلوروکینولون‌ها، پنی‌سیلین‌ها، سولفونامیدها و تتراسیکلین‌ها (بجز داکسی‌سیکلین)، TMP-SMZ، وانکومایسین
□ کبدی	آمفوتریسین B، آمپی‌سیلین، سفوپرازون، کلرامفنیکل، کلیندامایسین، اریترومایسین، ایزونیاژید، بیشتر آزول‌ها (بجز فلوکونازول)، نفی‌سیلین، ریفامپین
□ همودیالیز	آسیکلوویر (و اغلب ضد ویروس‌ها)، آمینوگلیکوزیدها، سفالوسپورین‌ها (بجز سفونیسید، سفوپرازون، سفتریاکسون)، پنی‌سیلین‌ها (بجز نفی‌سیلین)، سولفونامیدها

● **اثر متعاقب آنتی‌بیوتیکی:** هرگاه مهار رشد باکتری‌ها پس از اُفت غلظت خونی آنتی‌بیوتیک ادامه یابد، به آن اثر متعاقب آنتی‌بیوتیکی گفته می‌شود. آمینوگلیکوزیدها و فلوروکینولون‌ها دارای این اثر هستند.

مکانیسم‌های حذف آنتی‌بیوتیک

تغییر در عملکرد کبد و کلیه و انجام دیالیز بر روی فارماکوکینتیک آنتی‌بیوتیک‌ها اثر گذشته و ممکن است اصلاح دوز لازم باشد.

□ آسیب کلیوی

۱- در آنوری (کلیانس کراتی نین کمتر از ۵ ml/min)، نیمه‌عمر حذف داروهایی که از کلیه دفع می‌گردند، شدیداً افزایش می‌یابد، لذا لازم است که دوز این داروها به طور قابل توجهی کاهش یابد.

۲- آنتی‌بیوتیک‌هایی که در نارسایی کلیه، کنتراندیکه هستند، عبارتند از: سیدوفوویر، نالیدیسیک اسید، سولفونامیدهای طولانی اثر و تتراسیکلین‌ها

۳- آنتی‌بیوتیک‌های زیر در مبتلایان به نارسایی کلیه به اصلاح دوز نیاز ندارند: اریترومایسین، کلیندامایسین، کلرامفنیکل، ریفامپین و کتوکونازول

□ **آسیب کبدی:** در مبتلایان به نارسایی کبدی، داروهای زیر به اصلاح دوز نیاز دارند: آمپروناویر، کلرامفنیکل، کلیندامایسین، اریترومایسین، ایندیناویر، مترونیدازول و تیگسیکلین

□ **دیالیز:** دیالیز (به ویژه همودیالیز) سطح پلاسمایی بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها را کاهش داده و باید بعد از دیالیز این داروها مجدداً تجویز شوند. داروهایی که با همودیالیز از خون خارج نمی‌شوند، عبارتند از: آمفوتریسین B، سفونیسید، سفوپرازون، سفتریاکسون، اریترومایسین، نفی‌سیلین، تتراسیکلین‌ها و وانکومایسین (جدول ۲-۲۸).

□ **مثال:** کدامیک از آنتی‌بیوتیک‌های زیر در آنوری نیاز به تعدیل دوز ندارد؟

(پراترنی اسفند ۹۴ - قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])

(الف) سفالکسین

(ب) اریترومایسین

(ج) پنی‌سیلین G

(د) تتراسیکلین

(الف) ب ج د

□ **مثال:** مرد ۵۰ ساله‌ای که با سابقه هپاتیت نوع B دارد و به علت عفونت تنفسی تحت درمان دارویی قرار دارد. با توجه به مطلب فوق کاهش دوز آنتی‌بیوتیک مصرف کدامیک از داروهای زیر ضروری است؟

(پراترنی اسفند ۹۴ - قطب ۸ کشوری [دانشگاه کرمان])

www.kaci.ir

□ **مانیتورینگ پاسخ به درمان:** مانیتورینگ پاسخ به درمان براساس علائم بالینی و بررسی‌های میکروبیولوژیک صورت می‌گیرد. طول مدت درمان به عوامل زیر بستگی دارد:

۱- نوع پاتوژن: عفونت‌های ناشی از قارچ و مایکوباکتریوم باید به مدت طولانی‌تری درمان شود.

۲- محل عفونت: آندوکاردیت و استئومیلیت به درمان طولانی‌تری نیاز دارند.

۳- وضعیت ایمنی بیمار

□ **شکست درمان آنتی‌بیوتیکی:** علل پاسخ ناکافی بالینی یا میکروبیولوژیک به درمان‌های آنتی‌بیوتیکی، عبارتند از:

۱- خطای آزمایشگاه

۲- مشکلات مربوط به دارو: انتخاب غلط، نفوذ ضعیف به بافت، دوز ناکافی

۳- مشکلات مربوط به بیمار: ضعف دفاع میزبان و تخلیه نکردن آبسه

۴- مشکلات ناشی از پاتوژن: مقاومت و عفونت اضافه شده (Superinfection)

عوامل مؤثر بر تجویز آنتی‌بیوتیک

□ باکتری‌سیدال در مقایسه با باکتریواستاتیک

● **باکتریواستاتیک:** این داروها فقط رشد باکتری را مهار می‌کنند. در داروهای باکتریواستاتیک، غلظت لازم برای مهار رشد باکتری بسیار کمتر از غلظت لازم برای کشتن باکتری است. آنتی‌بیوتیک‌های زیر باکتریواستاتیک هستند:

۱- کلیندامایسین

۲- ماکرولیدها

۳- سولفونامیدها

۴- تتراسیکلین‌ها

● **باکتری‌سیدال:** این آنتی‌بیوتیک‌ها، باکتری‌ها را می‌کشند. در این گروه از داروها، تفاوت اندکی بین غلظت مهارکننده رشد باکتری با غلظت کشنده باکتری وجود دارد. برای درمان آندوکاردیت، مننژیت و عفونت در افراد با ضعف ایمنی باید از آنتی‌بیوتیک‌های باکتری‌سیدال استفاده نمود. آنتی‌بیوتیک‌های این گروه، عبارتند از:

۱- آمینوگلیکوزیدها

۲- بتا-لاکتامازها

۳- فلوروکینولون‌ها

۴- مترونیدازول

۵- اکثر داروهای ضد مایکوباکتریوم‌ها

۶- استریتوگرامین‌ها

۷- وانکومایسین

□ انواع اثرات آنتی‌بیوتیک‌ها

● **اثر وابسته به غلظت:** در برخی از آنتی‌بیوتیک‌ها با افزایش غلظت خونی آنها، سرعت و شدت باکتری‌کشی افزایش می‌یابد، لذا اثر آنها وابسته به غلظت است. آمینوگلیکوزیدها و فلوروکینولون‌ها در این گروه قرار دارند.

● **اثر وابسته به مدت:** اثر برخی از آنتی‌بیوتیک‌ها، مستقل از غلظت دارو بوده و در طول مدتی که غلظت آنها از حداقل غلظت باکتری‌کش (MBC) بیشتر است، ادامه می‌یابد، لذا هر چقدر مدت زمانی که سطح آنها بالاتر از MBC باشد، بیشتر باشد، اثر آنها نیز بیشتر خواهد بود.

دو مکانیسم دیگری که موجب اثرات سینرژیک می‌شوند، در زیر توضیح داده شده‌اند.

● **بلوک متوالی:** استفاده همزمان از چند دارو ممکن است ۲ یا چند مرحله از مسیر متابولیک را مهار کند. به عنوان مثال تری متوپریم و سولفات متوکسازول، مراحل مختلف تشکیل اسید تتراهیدروفولیک را بلوک می‌کنند.

● **بلوک آنزیم‌های غیرفعال کننده دارو:** اسید کلوالانیک، سولباکتام و تازوباکتام، پنی‌سیلین‌ها را مهار کرده و اغلب همراه با داروهای بتالاکتام حساس به پنی‌سیلین‌ها تجویز می‌شوند.



تداخلات دارویی مهم

□ **آمینوگلیکوزیدها:** استفاده همزمان از آمینوگلیکوزیدها با دیورتیک‌های قوس هنله، وانکوماایسین یا سیسی پلاتین موجب افزایش نفروتوکسیسیته یا اتوتوکسیسیته ناشی از آمینوگلیکوزیدها می‌شود.

□ **سولفونامیدها:** تداخلات دارویی سولفونامیدها، عبارتند از:

۱- ایجاد هیپوگلیسمی شدید در صورت توأم با سولفونیل اوره‌ها

۲- افزایش هیپوپروتروبینمی با وارفارین

□ **اریترومایسین:** اریترومایسین، متابولیسم کبدی کلوازپین، لوراتادین، فنی‌توئین، کینیدین، لیدوکائین، سیلدنافیل، تتوفیلین و وارفارین را مهار می‌کند.

□ **کتوکونازول:** کتوکونازول متابولیسم کافئین، کاربامازپین، سیکلوسپورین، استاتین‌ها، متادون، OCP، فنی‌توئین، سیلدنافیل، وارفامیل و زیدوودین را مهار می‌کند.

□ **ریفامپین:** ریفامپین یک القاءکننده متابولیسم کبدی بوده و سطح خونی دیگوکسین، کتوکونازول، OCP، پروپرانولول، کینیدین، داروهای ضد رتروویروسی و وارفارین را کم می‌کند.

□ **واکنش شبه‌دی‌سولفیرام:** مصرف همزمان مترونیدازول، کوتریموکسازول و برخی از سفالوسپورین‌ها با اتانول موجب واکنش شبه‌دی‌سولفیرام می‌شود.



پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی

□ **اصول پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی**

۱- پروفیلاکسی باید همواره بر علیه یک پاتوژن اختصاصی باشد.

۲- در طی دوران مصرف آنتی‌بیوتیک، نباید مقاومت رخ دهد.

۳- داروی پروفیلاکتیک باید در دوره محدود تجویز شود.

۴- دوز درمانی متعارف باید تجویز شود.

۵- پروفیلاکسی فقط باید زمانی انجام شود که کارایی دارو ثابت شده باشد.

□ **پروفیلاکسی غیرجراحی**

۱- پروفیلاکسی‌های غیرجراحی شامل پیشگیری از عفونت‌های ناشی از HIV، HSV، CMV در پرسنل درمانی، آنفلوانزا، مالاریا، عفونت‌های مننکوکی و سل است.

۲- در مبتلایان به ایدز باید توکسوپلاسماز و پنومونی پنوموسیستیس جیرووسی تحت پروفیلاکسی قرار گیرد.

۳- پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی (البته با تأثیر کمتر) در زخم‌های ناشی از گاز گرفتگی انسان و حیوان و همچنین برونشیت مزمن به کار می‌رود.

۴- مبتلایان به لکوپنی شدید اغلب تحت پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی قرار می‌گیرند.

(ب) آمیکاسین

(د) اریترومایسین

(الف) وانکوماایسین

(ج) سفکسیم

(الف) (ب) (ج) (د)



حاملگی و نوزادان

۱- آمینوگلیکوزیدها (مثل جنتامایسین) ممکن است موجب آسیب نورولوژیک به نوزاد شوند.

۲- تتراسیکلین‌ها موجب دیسپلازی مینای دندان و مهار رشد استخوانی می‌شوند.

۳- سولفونامیدها با جدا کردن بیلی‌روبین از آلبومین سرم موجب کرن‌ایکتروس در نوزادان می‌گردند.

۴- کلرامفنیکل می‌تواند موجب سندرم کودک خاکستری شود.

۵- فلوروکینولون‌ها به علت اثر بر رشد غضروفی، در دوران حاملگی و کودکان کم سن توصیه نمی‌شوند.

□ **مثال** مصرف کدام آنتی‌بیوتیک زیر در دوران حاملگی کاملاً بی‌خطر است؟
(برانترنی اسفند ۹۳ - قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])

(ب) سفتریاکسون

(د) سیپروفلوکساسین

(الف) جنتامایسین

(ج) داکسی‌سیکلین

(الف) (ب) (ج) (د)



ترکیبات چند آنتی‌بیوتیک

اکثر عفونت‌ها باید با یک آنتی‌بیوتیک درمان شوند، با این وجود در شرایط زیر لازم است چند آنتی‌بیوتیک با هم تجویز گردند:

□ **شرایط اورژانس:** در عفونت‌های شدید مانند سپسیس و مننژیت از ترکیب چند آنتی‌بیوتیک استفاده می‌شود.

□ **تأخیر در ایجاد مقاومت:** استفاده از ترکیب دارویی در مواردی که مقاومت به سرعت ایجاد شده به کار برده می‌شود. به همین دلیل، استفاده از ترکیب دارویی در سل مهم است.

□ **عفونت‌های مختلط:** در برخی عفونت‌ها، چند ارگانیسم دخالت دارند، مثلاً در عفونت‌های صفائی که توسط چند عامل پاتوژن مانند بی‌هوازی‌ها و کولی‌فرم‌ها ایجاد می‌شود و عفونت‌های پوستی که معمولاً به علت مخلوطی از پاتوژن‌های باکتریال، قارچی و ویروسی ایجاد می‌شوند.

□ **اثرات سینرژیک:** استفاده از چند دارو در برابر یک عامل پاتوژن خاص موجب ایجاد پاسخی بیش از پاسخ ایجاد شده در برابر یک دارو می‌گردد. به طور مثال ترکیبات زیر مؤثر هستند:

۱- پنی‌سیلین و جنتامایسین: این ترکیب در درمان آندوکاردیت انتروکوکیک به کار می‌رود.

۲- پنی‌سیلین وسیع‌الطیف به همراه یک آمینوگلیکوزید: این ترکیب در درمان سودوموناس آکروئینوزا تجویز می‌گردد.

۳- آمفوتریسین B و فلوئوسیتوزین: این ترکیب در مننژیت کریپتوکوک می‌باشد.

۴- وانکوماایسین و ریفامپین: در درمان عفونت‌های ناشی از استافیلوکوک اپیدرمیدیس و پنوموکوک مقاوم به پنی‌سیلین به کار برده می‌شود.

۹- آنتی بیوتیک های مهمی که از طریق متابولیسم کبدی یا ترشح صفراوی دفع می شوند، عبارتند از: اریترومايسين، سفوپرازون، کلیندامایسین، داکسی سیکلین، ایزونیازید، کتوکونازول و نفی سیلین

۱۰- سفالوسپورین های نسل دوم مثل سفوکسیتین و سفوتتان بیشتر از سفازولین بر روی باکتری های بی هوازی روده مثل باکترئید فرازیلیس مؤثر هستند.

۱۱- آمپی سیلین و کلیندامایسین می توانند موجب کولیت سودومامبرانو شوند، مترونیدازول داروی انتخابی درمان کولیت سودومامبرانو است. در بیماران حساس به مترونیدازول از وانکومايسين استفاده می شود (۱۰۰٪ امتحانی).

یادداشت :-

□ پروفیلاکسی آنتی بیوتیکی در جراحی: پروفیلاکسی از عفونت های جراحی هنگامی اندیکاسیون دارد که احتمال ایجاد عفونت بعد از جراحی در صورت عدم تجویز آنتی بیوتیک بیشتر از ۵٪ باشد.

● آنتی بیوتیک انتخابی

۱- آنتی بیوتیک انتخابی، سفالوسپورین های نسل اول (مثل سفازولین) است.

۲- در بیمارستان هایی که ریسک عفونت با استافیلوکوک اورئوس و اپیدرمیس مقاوم به متی سیلین بیشتر است می توان از وانکومايسين به جای سفازولین استفاده کرد.

۳- در جراحی هایی که ریسک عفونت با باکتری های بی هوازی وجود دارد از سفوتتان یا سفوکستین استفاده می شود.

● اندیکاسیون های پروفیلاکسی آنتی بیوتیکی در جراحی: جراحی هایی که پروفیلاکسی آنتی بیوتیکی در آنها انجام می شوند؛ عبارتند از:

- ۱- جراحی دستگاه گوارش
- ۲- هیسترتومی واژینال
- ۳- سزارین
- ۴- تعویض مفصل
- ۵- جراحی شکستگی باز
- ۶- اقدامات دندان پزشکی در بیماری های دریچه ای قلب و کسانی که دریچه مصنوعی دارند.

PLUS

Next Level

یادم باشد که

GUIDELINE & BOOK REVIEW

- ۱- تجویز کلرامفنیکل، فلوروکینولون ها و تری متوپریم - سولفامتوکسازول به صورت خوراکی مؤثرتر هستند.
- ۲- اثرات آمینوگلیکوزیدها و فلوروکینولون ها وابسته به غلظت است.
- ۳- اریترومايسين از طریق کبد دفع می شود، لذا در مبتلایان به نارسایی کلیه به اصلاح دوز نیاز ندارد.
- ۴- داروهای زیر را نمی توان به کمک دیالیز از بدن خارج نمود: آمفوتریسین B، سفونیسید، سفوپرازون، سفتریاکسون، اریترومايسين، نفی سیلین، تتراسیکلین ها و وانکومايسين
- ۵- ترکیب پنی سیلین و جنتامایسین در درمان آندوکاردیت انتروکوکوی به کار برده می شود.
- ۶- مصرف همزمان مترونیدازول، کوتریموکسازول و برخی از سفالوسپورین ها با اتانول موجب واکنش دی سولفیرام می شود.
- ۷- آنتی بیوتیک انتخابی جهت پروفیلاکسی در جراحی، سفازولین است.
- ۸- مانیتورینگ سطح پلاسمایی آمینوگلیکوزیدها بسیار مهم است؛ کاهش عملکرد کلیوی می تواند میزان پلاسمایی آمینوگلیکوزیدها را در طی چند ساعت به میزان خطرناکی بالا ببرد. آمینوگلیکوزیدها از طریق کلیه دفع می گردند و هپاتوتوکسیک نیستند.



درصد سؤالات فصل ۲۹ در ۲۰ سال اخیر: ۱/۳۳٪

مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

۱- علائم ناشی از مسمومیت داروها ، ۲- آنتی دوت مسمومیت‌ها

جدول ۱-۲۹. علائم و نشانه‌های مسمومیت‌ها

■ هیپرتانسیون و تاکی‌کاردی

• آمفتامین

• کوکائین

• داروهای آنتی‌موسکارینی

■ هیپوتانسیون و برادی‌کاردی

• کلسم بلوکرها

• بتابلوکرها

• داروهای آرام‌بخش - خواب‌آور

■ هیپوتانسیون و تاکی‌کاردی

• ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای

• فنوتیازین‌ها

• تتوفیلین

■ هیپرترمی

• داروهای آنتی‌موسکارینی

• سالیسیلات‌ها

• سمپاتومیمتیک‌ها

■ هیپوترمی

• اتانول

• سرکوب‌کننده‌های CNS

■ افزایش سرعت تنفس

• متواکسیدکربن

• سالیسیلات‌ها

• داروهای مُسبب اسیدوز متابولیک یا آسفیکسی سلولی



توکسیکوکینتیک

■ **تعریف:** به جذب، توزیع و حذف یک ماده سمی در بدن،

توکسیکوکینتیک گفته می‌شود.

■ **حجم توزیع**

۱- داروهایی که حجم توزیع بالایی دارند، مانند داروهای ضدافسردگی و

ضد مالاریا به کمک دیالیز از بدن خارج نمی‌شوند.

۲- داروهایی که حجم توزیع پائینی دارند، مانند لیتیموم، فنی‌توئین و

سالیسیلات‌ها توسط دیالیز و افزایش دیورز از بدن‌ها خارج می‌گردند.

■ **دفع داروهای اسیدی و بازی:** در برخی موارد با قلیایی کردن ادرار

می‌توان دفع کلیوی داروهای اسیدی ضعیف و با اسیدی کردن ادرار، دفع

کلیوی داروهای قلیایی ضعیف را تسریع نمود.

۱- با تجویز NH_4Cl ، ویتامین C و آب Cranberry می‌توان ادرار را

اسیدی کرد.

۲- با تجویز بی‌کربنات سدیم می‌توان ادرار را قلیایی نمود.

■ **کلیرانس دارو:** کلیرانس داروها در غلظت توکسیک ممکن است با

غلظت درمانی آن متفاوت باشد. به عنوان مثال، در مسمومیت با فنی‌توئین یا

سالیسیلات‌ها، غلظت سرمی دارو از ظرفیت کبد برای حذف دارو بیشتر بوده و

حذف دارو از کینتیک First-order (نیمه عمر ثابت) به کینتیک Zero-order

(نیمه عمر متغیر) تغییر می‌کند.



توکسیکودینامیک

■ **تعریف:** به اثرات نامطلوب سموم در بدن، توکسیکودینامیک اطلاق

می‌شود که به کمک آن می‌توان به تشخیص مسمومیت رسید (جدول ۱-۲۹)



علت مرگ در مسمومیت‌ها

شایع‌ترین علل مرگ ناشی از مسمومیت‌های دارویی، مربوط به داروهایی

بوده که برای سوءمصرف یا خودکشی مصرف می‌شوند.

۱- داروهای آرام‌بخش - خواب‌آور و آپئوئیدها موجب سرکوب تنفسی،

کوما و آپیراسیون محتویات معده می‌گردند.

۲- کوکائین، فن‌سیکلیدین، ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای و تتوفیلین

موجب تشنج، استفراغ و آپیراسیون بعد از تشنج و سرکوب تنفسی بعد از

تشنج می‌شوند.

□ **پتاسیم سرم:** عملکرد میوکارد قلب به سطح سرمی پتاسیم وابسته است.

● **هیپروکالمی:** داروهایی که موجب هیپرکالمی می‌شوند، عبارتند از: بتابلوکرها، دیژیتال (در موارد مسمومیت)، فلوراید، لیتیوم و دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم

● **هیپوکالمی:** داروهایی که موجب هیپوکالمی می‌شوند، عبارتند از: باریوم، آگونیست‌های بتا، متیل‌گزانتین‌ها، اغلب دیورتیک‌ها و تولون



سندرم‌های توکسیک ناشی از داروها

□ **داروهای آنتی‌موسکارینی (آنتی‌کلینرژیک)**

● **علائم بالینی:** دلیریوم، هذیان، تشنج، کوما، تاکی‌کاردی، هیپرتانسیون، هیپرترمی، میدریاز، کاهش صداهای روده و احتباس ادرار

اصول درمان

- ۱- کنترل هیپرترمی
- ۲- فیزیوتیگمین ممکن است مفید باشد ولی نباید برای مسمومیت با سه حلقه‌ای‌ها استفاده شود.

□ **داروهای کولینومیستیک**

● **انواع:** کاربامات و مهارکننده‌های کولین استراز آرگانوفسفات

● **علائم بالینی:** اضطراب، آریتمی، تشنج، کوما، برادی‌کاردی یا تاکی‌کاردی، مردمک Pinpoint، تعریق، افزایش ترشح بزاق، افزایش حرکات روده، فاسیکولاسیون عضلانی و سپس فلج عضلات

اصول درمان

- ۱- حمایت تنفسی
 - ۲- درمان با آتروپین و پرایدوکسیم
 - ۳- آلودگی زدایی
- **آوپیوئیدها**
- **انواع:** هروئین، مورفین و متادون
- **علائم بالینی:** لتارژی، خواب‌آلودگی، کوما، برادی‌کاردی، هیپوتانسیون، هیپونتیلیاسیون، مردمک Pinpoint، پوست سرد، کاهش صداهای روده و شلی عضلات

اصول درمان

- ۱- برقراری راه هوایی و حمایت تنفسی
 - ۲- تجویز نالوکسان در صورت نیاز
- **سالیسیلات‌ها (آسپرین)**

● **علائم بالینی:** کانفیوژن، لتارژی، کوما، تشنج، هیپروتیلیاسیون، هیپرترمی، دهیدراتاسیون، هیپوکالمی و اسیدوز متابولیک با آنیون گپ بالا

اصول درمان

- ۱- اصلاح اسیدوز و اختلالات آب و الکترولیت
 - ۲- دیورز قلیایی یا همودیالیز
- **داروهای خواب‌آور - آرام‌بخش**
- **انواع:** باریتورات‌ها، بنزودیازپین‌ها و اتانول
- **علائم بالینی**
- ۱- ابتدا مهارگسیختگی و سپس لتارژی، استپور و کوما
 - ۲- نیستاگموس شایع است.
 - ۳- کاهش تون عضلانی و هیپوترمی

۳- ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای و گلیکوزیدهای قلبی موجب آریتمی‌های خطرناک و کشنده می‌گردند.

۴- برخی از داروها موجب هیپوتانسیون شدید می‌شوند.

۵- مسمومیت با استامینوفن، قارچ آمانیتا فالوئیدس، فلزات سنگین و مواد استنشاقی با آسیب مستقیم به کبد و کلیه می‌توانند موجب مرگ شوند.



برخورد با بیمار مسموم

□ **عملکردهای حیاتی:** مهم‌ترین قسمت درمان بیماران مسموم، حفظ عملکردهای حیاتی بوده که با حروف اختصاری ABCD مشخص می‌شود.

● **راه هوایی (A):** شایعترین اختلال حیاتی، اختلال در تنفس است؛ لذا اولین قدم باز نگه داشتن راه هوایی (A) است.

● **تنفس (B):** پس از برقراری راه هوایی، باید ونتیلیاسیون موثر برقرار شود.

● **گردش خون (C):** گردش خون باید ارزیابی شود و در صورت نیاز مورد حمایت قرار گیرد. اگر فیبریلاسیون بطنی وجود داشته باشد، باید سریعاً اصلاح شود.

● **تجویز دکستروز ۵۰٪:** در هر بیمار کومایی پس از گرفتن نمونه خون برای آزمایشگاه و قبل از آماده شدن جواب آزمایش باید دکستروز ۵۰٪ به منظور جلوگیری از آسیب مغزی ناشی از هیپوگلیسمی به صورت وریدی تجویز شود.

سایر داروها

- ۱- به منظور پیشگیری از سندرم ورنیکه در بیماران مشکوک به الکلیسم و سوءتغذیه باید تیامین تجویز شود.
- ۲- در بیماران با نشانه‌های سرکوب تنفسی و CNS، تجویز نالوکسان وریدی ممکن است اثرات ناشی از مسمومیت با آوپیوئیدها را برطرف کند.
- ۳- **فلومازنیل** که آنتی‌دوت بنزودیازپین‌ها است، نباید به صورت روتین تجویز شود، چرا که موجب تحریک تشنج می‌شود.



شناسایی ماده سمی

□ **اسمولار گپ**

● **تعریف:** به اختلاف بین اسمولاریته اندازه‌گیری شده سرم با اسمولاریته قابل انتظار که توسط فرمول زیر به دست می‌آید، اسمولار گپ گفته می‌شود. اسمولاریته به کمک فرمول زیر محاسبه می‌شود:

$$2 \times Na + \frac{\text{گلوکز}}{18} + \frac{BUN}{3}$$

● **افزایش اسمولار گپ:** اسمولار گپ در حالت طبیعی، صفر است. افزایش اسمولار گپ در مسمومیت با اتانول، متانول و اتیلن گلیکول (ضدیخ) دیده می‌شود.

□ **آنیون گپ:** آنیون گپ از رابطه زیر به دست می‌آید:

$$AG = (Na + K) - (HCO_3 + Cl)$$

● **آنیون گپ طبیعی:** آنیون گپ طبیعی بین ۱۲ تا ۱۶ mEq/L است.

● **افزایش آنیون گپ:** آنیون گپ در کتواسیدوز دیابتی، نارسایی کلیه و اسیدوز متابولیک ناشی از داروها به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌یابد. داروهایی که موجب افزایش آنیون گپ می‌شوند، عبارتند از: سیانید، اتانول، اتیلن گلیکول، ایوبروفن، ایزونیازید، آهن، متانول، فنلین، سالیسیلات‌ها، ترانیل سیکلیمین، اسید والپروئیک و وراپامیل

جدول ۲-۲۹. علانم مسمومیت‌های مهم

دارو	عوارض
استامینوفن	بی‌اشتهایی خفیف، تهوع، استفراغ، یرقان تأخیری، نارسایی کبدی و کلیوی
ضدیه (اتیلن‌گلیکول)	نارسایی کلیه، کریستال در ادرار، افزایش آنیون گپ و اُسمولار گپ، در شروع تحریک CNS، معاینه چشم‌ها طبیعی است.
بوتولسم	دیسفاژی، دیزارتری، پتوز، افتالموپلزی، ضعف عضلانی، دوره کمون ۱۲ تا ۳۶ ساعت
مونواکسیدکربن (CO)	کوما، اسیدوز متابولیک، خونریزی شبکیه
سیانید	بوی بادام تلخ، تشنج، کوما، ECG غیرطبیعی
آهن	اسهال خونی، کوما، ماده رادیوآپاک در دستگاه گوارش (در رادیوگرافی)، بالا رفتن لکوسیت‌ها، هیپرگلیسمی
سرب	درد شکم، هیپرتانسیون، تشنج، ضعف عضلانی، مزه فلز، بی‌اشتهایی، آنسفالوپاتی، نوروپاتی حرکتی تأخیری، تغییر در عملکرد دستگاه تناسلی و کلیه
جیوه	نارسایی حاد کلیه، ترمور، افزایش ترشح بزاق، ژنژیویت، کولیت، Erethism (رفتار تحریکی و گریه)، سندرم نفرروتیک
متانول	تنفس سریع، علانم بینایی، اُسمولار گپ، اسیدوز متابولیک شدید
فن‌سیکلیدین (PCP)	کوما با چشم باز، نیستاگموس افقی و عمودی
LSD	توهم، میدریاز، هیپرتانسیون
قارچ (نوع Amanita Phalloides)	تهوع و استفراغ شدید ۸ ساعت پس از مصرف، نارسایی تأخیری کلیه و کبد

۱- تجویز چندین بار شارکول فعال در مسمومیت با آمی‌تریپتیلین، باربیتورات‌ها، کاربامازپین، دی‌زیتال، فن‌سیکلیدین، پروپوکسی‌فن، تنوفیلین، ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای و اسید والپروئیک مؤثر بوده و موجب خارج‌سازی این داروها می‌شود.

۲- شارکول به آهن، لیتیوم و پتاسیم متصل نشده و به الکل و سیانید به صورت ضعیفی متصل می‌گردد.

■ **شستشوی معده:** به‌طور کمتر شایع از شستشوی معده برای خارج‌سازی داروهای غیرسوزاننده در بیماران هوشیار یا کومایی که لوله اندوتراکئال کاف‌دار دارند، استفاده می‌شود.

■ **شربت اپیکاک:** به علت خطر آسپیراسیون این دارو دیگر به کار برده نمی‌شود.

■ **شستشوی کامل روده:** شستشوی کامل روده با پلی اتیلن گلیکول (با الکترولیت‌های متعادل) برای پاک‌سازی روده از قرص‌های آهن، قرص‌های دارای پوشش روده‌ای و بسته‌های مواد مخدر به کار برده می‌شود.

■ **ملین‌ها:** ملین‌ها مثل سوربیتول می‌توانند جذب را کاهش دهند و خارج‌سازی سموم را از دستگاه گوارش تسهیل نمایند.

تسریع در حذف داروها

■ **قلیایی کردن ادرار:** قلیایی کردن ادرار (دیورز قلیایی) در مسمومیت با داروهای زیر به حذف دارو کمک می‌کند:

۴- در مسمومیت‌های شدید، مردمک‌های کوچک، هیپوتانسیون و کاهش صداهای روده‌ای رخ می‌دهد.

● اصول درمان

۱- برقراری راه هوایی و حمایت تنفسی

۲- اجتناب از تجویز بیش از حد مایعات

۳- در مسمومیت با بنزودیازپین‌ها، تجویز فلومازنیل را در نظر بگیرید.

■ داروهای محرک CNS

● **انواع:** آمفتامین، کوکائین، فن‌سیکلیدین و Bath Salt

● **علانم بالینی:** آیتانسیون، اضطراب، تشنج، هیپرتانسیون،

تاکی‌کاردی، آریتمی، نیستاگموس عمودی و افقی در فن‌سیکلیدین، پوست گرم و مرطوب، هیپرترمی، افزایش تون عضلانی و احتمالاً رابدومیولیز

● اصول درمان

۱- کنترل تشنج‌ها با بنزودیازپین‌ها (مثل لورازپام)

۲- کنترل هیپرتانسیون و هیپرترمی

■ داروهای SSRI

● علانم بالینی

۱- خفیف: لرزش، هیپررفلکسی و اسهال

۲- شدید: رژی‌دیتی عضلانی، تب و تشنج و ناپایداری قلبی عروقی

● اصول درمان

۱- قطع مصرف دارو

۲- درمان‌های حمایتی

۳- تجویز سیپروهپتادین به عنوان آنتی‌دوت

■ داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای

● علانم بالینی

۱- اثرات آنتی‌موسکارینی

۲- وجود نشانه "3C" که عبارتند از:

الف) کوما

ب) تشنج

ج) توکسیسیته قلبی شامل QRS پهن، آریتمی و هیپوتانسیون

● اصول درمان

۱- کنترل تشنج

۲- اصلاح اسیدوز و عوارض قلبی با ونتیلاسیون

۳- تجویز بی‌کربنات سدیم

۴- تجویز نوراپی‌نفرین برای هیپوتانسیون

۵- کنترل هیپرترمی

آلودگی زدایی

■ **تعریف:** به خارج نمودن سموم جذب نشده از پوست یا دستگاه گوارش، آلودگی زدایی یا Decontamination گفته می‌شود.

■ **شستشوی پوست:** در مسمومیت با عوامل موضعی مانند حشره‌کش‌ها و حلال‌ها، ابتدا لباس بیمار درآورده شده و سپس پوست بیمار شسته می‌شود.

■ **شارکول فعال:** برای اکثر مسمومیت‌های خوراکی، شارکول فعال به صورت دهانی یا با لوله معده برای بیمار تجویز می‌شود تا از جذب توکسین‌های باقی مانده در روده جلوگیری شود.



جدول ۳-۲۹. آنتی دوت‌های مهم (۱۰۰٪ امتحانی)

سم	آنتی دوت
استامینوفن؛ بهترین زمان تجویز ظرف ۸ تا ۱۰ ساعت پس از Overdose است.	استیل سیستئین
مهارکننده‌های کولین استراز؛ مسمومیت سریع‌الاثربا قارچ همراه با اثرات موسکارینی	آتروپین
داروهای کاردیوتوکسیک سرکوب‌کننده غشایی، مثل کینیدین، ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای	بی‌کربنات سدیم
آهن	دفروکسامین
دیگروکسین و گلیکوزیدهای قلبی	آنتی بادی‌های ضد دیگروکسین
کافئین، تئوفیلین، سمپاتومیمتیک‌ها	اسمولول
متانول، اتیلن‌گلیکول (فومپیزول بهتر تحمل می‌شود)	اتانول
بنزودیازپین‌ها، زولپیدم (توجه: فلومازنیل ممکن است محرک ایجاد تشنج باشد)	فلومازنیل
متانول، اتیلن‌گلیکول	فومپیزول
بتابلوکرها	گلوکاگون
هیپوگلیسمی	گلرکز
سیانید	هیدروکسی کوبالامین
ضددردهای آپوئییدی	نالوکسان
منواکسیدکربن	اکسیژن
آنتی دوت پیشنهادی برای بلوک‌کننده‌های گیرنده‌های موسکارینی وقتی اثرات CNS نیاز است و نه به عنوان آنتی دوت برای سه حلقه‌ای‌ها	فیزوستیگمین
مهارکننده کولین استرازازگانونفسفات، اگر در ۲۴ ساعت اول تجویز شود، مؤثرتر است.	پرالیدوکسیم (2-PAM)
فلوراید، کلسیم بلوکرها	کلسیم

مثال در مسمومیت با کدامیک از داروهای زیر فلومازنیل، آنتاگونیست انتخابی است؟ (پراترنی شهریور ۹۴ - قطب ۲ کشوری [دانشگاه تبریز])

- الف) فنوباریتال (ب) سوماترپیتان
ج) بوسپیرون (د) زولپیدم

الف ب ج د

PLUS

Next Level

یادم باشد که

GUIDELINE & BOOK REVIEW

- داروهایی که حجم توزیع بالایی دارند، مانند داروهای ضدافسردگی و ضدمالاریا به کمک دیالیز از بدن خارج نمی‌شوند.
- داروهایی که حجم توزیع پائینی دارند، مانند لیتیوم، فنی‌توئین و سالیسیلات‌ها توسط دیالیز و افزایش دیورز از بدن خارج می‌شوند.

۱- فلوراید

۲- ایزونیازید

۳- فلوروکینولون‌ها

۴- فنوباریتال

۵- سالیسیلات‌ها

▣ اسیدی کردن ادرار: اسیدی کردن ادرار در مسمومیت با بازهای زیر مؤثر است:

۱- آمفتامین‌ها

۲- نیکوتین

۳- فن‌سیکلیدین

▣ همودیالیز: داروهای زیر را می‌توان با همودیالیز از بدن خارج نمود:

۱- اتیلن‌گلیکول

۲- لیتیوم

۳- متفورمین

۴- پروکائین آمید

۵- سالیسیلات‌ها

۶- اسید والپروئیک

مثال یک زن ۸۰ ساله مبتلا به دیابت نوع II در وضعیت کوما به همراه تاکی‌پنه، تاکی‌کاردی، هیپوتانسیون و اسیدوز لاکتیک شدید، ۹ ساعت بعد از خوردن تعداد داروی متفورمین به اورژانس آورده شده است. غلظت گلوکز خون ۱۴۸ mg/dl است. اقدامی که بیشترین بهبود را در وضعیت این بیمار ایجاد می‌نماید، چیست؟ (پروست کاتزنونگ - ترور)

- الف) تجویز شارکول فعال (ب) همودیالیز
ج) تجویز شربت ایپاکا (د) تجویز گلوکاگون

الف ب ج د



آنتی دوت‌ها

برای برخی از مسمومیت‌ها، آنتی دوت (پادزهر) وجود دارد. چون مدت اثر آنتی دوت‌ها معمولاً کمتر از سموم بوده، باید چند بار تجویز شوند (جدول ۳-۲۹).

مثال تجویز زودهنگام استیل سیستئین در مسمومیت با کدام دارو می‌تواند نجات‌دهنده جان بیمار باشد؟ (دستاری - اردیبهشت ۹۳)

- الف) کدئین (ب) آسپرین
ج) استامینوفن (د) سلکوکسیب

الف ب ج د

مثال یک پسر ۱۸ ماهه که به علت خوردن قرص‌های متوپرولول مادر بزرگش دچار کاهش هوشیاری، هیپوتانسیون و برادی کاردی شده است به اورژانس مسمومیت آورده شده است؛ از کدام از داروهای زیر به عنوان آنتی دوت استفاده می‌کنید؟ (پروست کاتزنونگ - ترور)

- الف) آتروپین (ب) گلوکاگون
ج) اسمولول (د) نتوستیگمین

الف ب ج د

- ۱۱- مسمومیت با ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای موجب نشانه‌های "3C" می‌شوند که عبارتند از:
- الف) کوما
 - ب) تشنج
 - ج) توکسیسیته قلبی شامل QRS پهن، آریتمی و هیپوتانسیون
- ۱۲- در مسمومیت با ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای از بی‌کربنات سدیم استفاده می‌شود.
- ۱۳- داروهایی که می‌توان با همودیالیز از بدن خارج نمود، عبارتند از: اتیلن گلیکول، لیتیم، متفورمین، پروکائین آمید، سالیسیلات‌ها و اسید والپروئیک
- ۱۴- آنتی‌دوت‌های مهم، عبارتند از:
- استیل سیستئین: استامینوفن
 - بی‌کربنات سدیم: ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای
 - اتانول: متانول و اتیلن گلیکول
 - اسمولول: تئوفیلین
 - گلوکاگون: بتابلوکرها
 - نالوکسان: آپیوئیدها
 - فیزوستیگمین: بلوک‌کننده رسپتورهای موسکارینی
 - پرایدوکسیم: حشره‌کش‌های ارگانوفسفره
- ۱۵- در بیمارانی که مواد سوزاننده مصرف کرده‌اند نباید شستشوی معده انجام شود و نباید شربت اپیکاک تجویز شود.

- ۳- ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای و گلیگوزیدهای قلبی موجب آریتمی‌های خطرناک و کشنده می‌گردند.
- ۴- در هر بیمار کومایی پس از گرفتن نمونه خون برای آزمایشگاه و قبل از آماده شدن جواب آزمایش باید دکستروز ۵۰٪ وریدی تجویز شود.
- ۵- به منظور پیشگیری از سندرم ورنیکه در بیماران مشکوک به الکلیسم و سوءتغذیه باید تیمین تجویز شود.
- ۶- افزایش اُسمولار گپ در مسمومیت با اتانول، متانول و اتیلن گلیکول (ضدیخ) دیده می‌شود.
- ۷- داروهایی که موجب افزایش آنیون‌گپ می‌شوند، عبارتند از: سیانید، اتانول، اتیلن گلیکول، ایوبروفن، ایزونیاژید، آهن، متانول، فنل‌زین، سالیسیلات‌ها، ترانیل سیپرومین، اسید والپروئیک و وراپامیل
- ۸- مسمومیت با حشره‌کش‌های ارگانوفسفره موجب تشنج، افزایش ترشح بزاق، افزایش حرکات روده (اسهال)، تعریق، فاسیکولاسیون عضلانی و مردمک Pinpoint می‌شوند. درمان با آتروپین و پرایدوکسیم است.
- ۹- مسمومیت با آپیوئیدها موجب خواب‌آلودگی، هیپوونتیلیاسیون (سرکوب تنفسی) و مردمک Pinpoint می‌شود. برای درمان از نالوکسان استفاده می‌شود.
- ۱۰- یکی از علائم کاراکترستیک مسمومیت با فن‌سیکلیدین، نیستاکموس افقی و عمودی است.

کتاب‌های صوتی و الکترونیکی (Ebook)

خدمتی دیگر

نسخه الکترونیکی (Ebook) مجموعه کتب مؤسسه

فرهنگی انتشاراتی دکتر کامران احمدی و کتاب‌های صوتی

در سایت مؤسسه و طاقچه عرضه گردیده است.

افرادی که تمایل دارند، می‌توانند نسخه الکترونیکی

کتاب‌ها (Ebook) و کتاب‌های صوتی را با قیمت

مناسب تری دریافت نمایند.



داروهای گوارشی

آنالیز آماری سؤالات فصل ۳۰

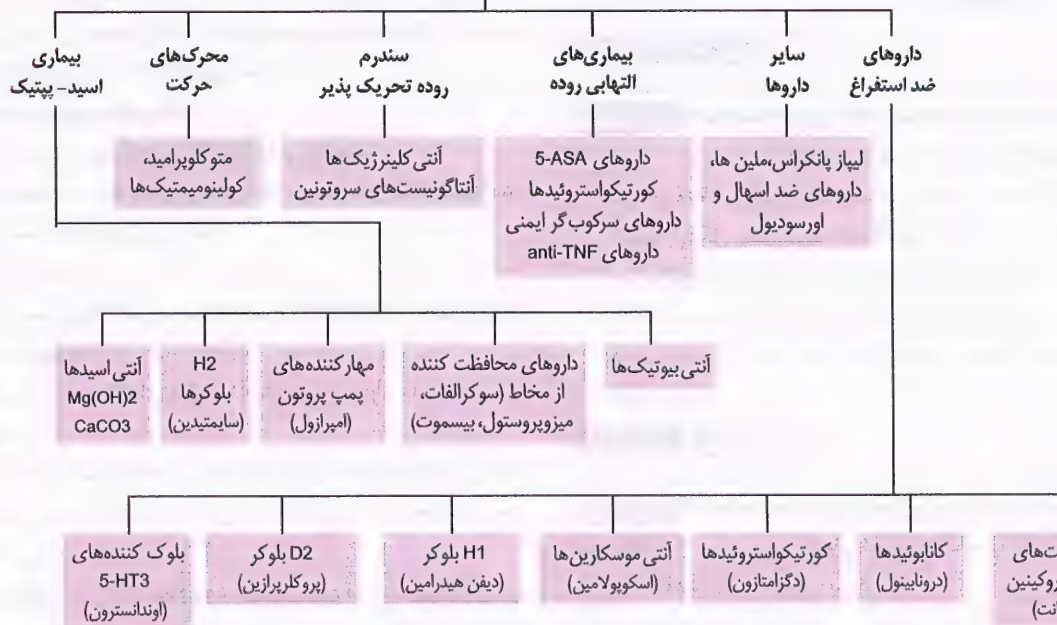
درصد سؤالات فصل ۳۰ در ۲۰ سال اخیر: ۵/۱٪

مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

- ۱- انواع مُسهل‌ها، ۲- داروهای محرک دستگاه گوارش، ۳- داروهای ضداسهال، ۴- داروهای ضداسهال، ۵- داروهای مورد مصرف در IBS و IBD

Preview

داروهای مورد استفاده در اختلالات گوارشی



داروهای بیماری اسید-پپتیک

آنتی‌اسیدها

● مکانیسم عمل: آنتی‌اسیدها، بازی‌های ضعیفی بوده که دارای اثرات

زیر هستند:

- ۱- خنثی کردن اسید معده با ترکیب با پروتون‌های داخل لومن دستگاه گوارش
- ۲- تحریک اثرات محافظتی مخاط معده

انواع

- ۱- هیدروکسید منیزیم: اثر ملینی دارد.
- ۲- هیدروکسید آلومینیوم: اثر یبوست‌زایی دارد.

۳- کربنات کلسیم و بی‌کربنات سدیم: برخلاف داروهای فوق از روده جذب می‌شوند و به دلیل ایجاد عوارض سیستمیک، کمتر به کار می‌روند.

● کاربرد درمانی: آنتی‌اسیدها میزان عود زخم پپتیک را کاهش می‌دهند.

مهارکننده‌های پمپ پروتون

● انواع: اومپرازول سردسته این داروهاست. سایر داروهای این گروه شامل اس امپرازول، لانزوپرازول، پانتوپرازول و رابپرازول هستند.

● مکانیسم عمل: داروهای PPI، بازهای ضعیف چربی دوست هستند که بعد از ورود به سلول‌های پاریتال معده، پروتون‌دار شده و غلظت آنها ۱۰۰۰ برابر افزایش می‌یابد. این داروها پمپ $H^+/K^+/ATPase$ سلول‌های پاریتال (مسئول تولید اسید معده) را به صورت غیرقابل برگشت بلوک می‌کنند.



● فارماکوکینتیک

- ۱- نوع خوراکی این داروها با پوشش روده‌ای بوده که از غیرفعال شدن آنها توسط اسید معده جلوگیری می‌کند.
- ۲- پس از جذب در روده، سریعاً توسط کبد متابولیزه شده و نیمه عمر آنها ۱ تا ۲ ساعت است. طول مدت اثر این داروها، ۲۴ ساعت بوده و ممکن است برای اثر کامل به ۳ تا ۴ روز درمان نیاز باشد.

● کاربردهای درمانی

- ۱- درمان GERD و زخم پپتیک (مؤثرتر از H2 بلوکرها)
- ۲- درمان دیس پپسی بدون اولسر (اثر یکسان با H2 بلوکر)
- ۳- پیشگیری از خونریزی مخاطی مرتبط با استرس (اثر یکسان با H2 بلوکرها)
- ۴- درمان گاسترینوما

● عوارض جانبی

- ۱- عوارض جانبی ناشایع بوده و شامل اسهال، درد شکم و سردرد هستند.
- ۲- درمان درازمدت با PPIها ممکن است موجب هیپرگاسترینمی شود.
- ۳- در بیماران که PPI مصرف می‌کنند، ممکن است ریسک عفونت‌های تنفسی و روده‌ای اندکی افزایش یابد.

✦ **نکته** هیچ مطالعه‌ای نشان نداده است که این داروها احتمال بروز کارسینوئید یا کانسر کولون را افزایش می‌دهند.

● **تداخلات دارویی:** مهارکننده‌های پمپ پروتون ممکن است فراهمی زیستی خوراکی ویتامین B12 و دیگوکسین و کتوکونازول را که برای جذب به محیط اسیدی نیاز دارند، کاهش دهند.

□ آنتاگونیست‌های رستپور H2

- **انواع:** سایمتیدین، رانیتیدین، فاموتیدین و نیزاتیدین
- **مکانیسم عمل:** سایمتیدین و سایر آنتاگونیست‌های H2 از تولید اسید معده (به ویژه در شب) جلوگیری می‌کنند.

● کاربردهای بالینی

- ۱- درمان بیماری رفلاکس معده به مری (GERD)، اولسر پپتیک و دیس پپسی غیراولسری
- ۲- پیشگیری از گاستریت‌های مرتبط با استرس در بیماران به شدت بدحال

□ سوکرالفات

- **مکانیسم عمل:** سوکرالفات در محیط اسیدی معده پلیمریزه می‌شود. این پلیمر به بافت صدمه دیده معده متصل شده و یک پوشش محافظ بر روی بستر زخم ایجاد می‌کند.

● **کاربرد درمانی:** این دارو هم بهبود زخم را تسریع می‌کند هم میزان عود را کاهش می‌دهد.

✦ **توجه** سوکرالفات باید ۴ بار در روز مصرف شود.

● **عوارض جانبی:** عوارض سوکرالفات بسیار کم است. این دارو حلالیت بسیار کمی داشته و اثرات سیستمیک آن در مصرف خوراکی قابل توجه نیست.

□ میزوپروستول

- **مکانیسم عمل:** آنالوگ پروستاگلندین E1 (PGE1) بوده که موجب افزایش محافظت مخاطی و مهار ترشح اسید می‌شود.

● **کاربرد بالینی:** میزوپروستول جهت کاهش خطر زخم در مصرف کنندگان داروهای NSAID مؤثر بوده ولی چون نیاز به دوزهای متعدد روزانه داشته و از طرفی به علت عوارض جانبی (ناراحتی گوارشی و اسهال) توسط بیمار تحمل نمی‌شود، به طور گسترده‌ای استفاده نمی‌شود.

□ بیسموت

● مکانیسم عمل

- ۱- یک پوشش محافظتی بر روی زخم ایجاد می‌کند.
- ۲- مکانیسم‌های محافظتی مخاطی را تحریک می‌کند.
- ۳- اثرات مستقیم ضد میکروبی دارد.
- ۴- انترتوکسین‌ها را به دام می‌اندازد.

● بیسموت ساب سالیسیلات: بیسموت ساب سالیسیلات ترکیب

بیسموت و سالیسیلات بوده که در اسهال عفونی از تعداد دفعات دفع و آبی بودن اسهال می‌کاهد. این دارو موجب تغییر رنگ سیاه مدفوع می‌شود.

□ **آنتی بیوتیک‌ها:** اکثر بیماران مبتلا به زخم پپتیک عودکننده غیروابسته به دارو NSAID، به عفونت مزمن با *H. Pylori* مبتلا هستند. ریشه‌کنی این آرگانیزم، میزان عود زخم در این بیماران را به شدت کاهش می‌دهد.

● **رژیم درمانی انتخابی:** رژیم درمانی انتخابی شامل PPI به علاوه یک دوره تجویز ترکیب کلاریترومایسین و آموکسی سیلین (یا مترونیدازول در صورت آلرژی به پنی سیلین) است.

□ **مثال** اثربخشی کامل کدامیک از داروهای کاهنده اسید معده با تأخیر بیشتری (۳-۴ روز) همراه است؟ (دستیاری - تیر ۱۴۰۰)

- | | |
|-------------------|----------------|
| الف) آلومینیوم MG | ب) اومپرازول |
| ج) فاموتیدین | د) میزوپروستول |

الف ب ج د

□ **مثال** کدام جمله در مورد مهارکننده‌های پمپ پروتون را صحیح است؟ (پراترنی اسفند ۹۷ - قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])

- الف) به منظور جلوگیری از تخریب توسط اسید معده، فرآورده‌های خوراکی این داروها به شکل روکش دار روده‌ای (Enteric Coated) فرموله شده‌اند.
- ب) در درمان بیمار رفلاکس و زخم معده اثربخشی آنها کمتر از H2 بلوکرها است.
- ج) ۲۴ ساعت پس از شروع درمان به ماکزیمم اثربخشی خود می‌رسند.
- د) پس از جذب در سلول‌های پاریتال معده، پلیمریزه گردیده و موجب مهار پمپ اسید می‌شوند.

الف ب ج د

□ **مثال** کدامیک از موارد زیر از عوارض جانبی مهارکننده‌های پمپ پروتون نمی‌باشد؟ (پراترنی شهریور ۹۸ - قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])

- الف) کاهش جذب داروی دیگوکسین
- ب) گاسترینوما
- ج) افزایش ریسک ابتلا به عفونت‌های میکروبی
- د) مهار جذب ویتامین B12

الف ب ج د



داروهای محرک دستگاه گوارش

□ **تعریف:** به داروهایی که حرکت دستگاه گوارش فوقانی را تحریک می‌کنند، داروهای پروکینتیک گفته می‌شود.

□ کاربردهای بالینی

- ۱- گاستروپارزی
- ۲- تأخیر در تخلیه معده پس از جراحی
- ۳- GERD (به علت افزایش فشار اسفنکتر تحتانی مری)



جدول ۳۰-۱. مکانیسم‌های اصلی داروهای ملین

پسیلیوم، متیل سلولز، پلی کاربوفیل	Bulk forming
Docusate، گلیسرین، روغن معدنی	نرم‌کننده‌های مدفوع
اکسید منیزیم، سوربیتول، لاکتولوز، سترات منیزیم، فسفات سدیم، پلی اتیلن گلیکول	اسموتیک
Cascara، Senna، Aloe، روغن کرچک، بیزاکودیل	محرک‌ها
لویی پروستون لیناکلوتید (غیرمستقیم از طریق cGMP)	فعال‌کننده کانال کلر
Alvimopan، متیل نالتروکسان	آنتاگونیست رسپتور اُپیوئیدی



داروهای ضد اسهال

انواع: مؤثرترین داروهای ضد اسهال، اُپیوئیدها و مشتقات آنها هستند که بیشترین اثرات ضد اسهال و کمترین اثرات CNS را دارند.

● **دیفنوکسیلات و لوپرامید:** این داروها آنالوگ‌های مپریدین بوده که اثرات ضد درد خفیفی دارند. این داروها فعال‌کننده گیرنده‌های μ اُپیوئیدی در سیستم عصبی روده هستند.

● **توجه:** دیفنوکسیلات با یک آلکالوئید آنتی‌موسکارینی (مثل آتروپین) ترکیب شده تا احتمال سوءاستفاده دارویی کم شود. دوزهای بالای دیفنوکسیلات اثرات اُپیوئیدی بر روی CNS دارند در حالی که لوپرامید اثر اندکی بر روی CNS دارد.

● **کانولین:** یک سیلیکات آلومینیوم منیزیم هیدراته بوده که با پکتین (یک کربوهیدرات غیرقابل هضم مشتق از سیب) ترکیب می‌شود. کانولین پکتین با جذب سموم باکتریال و مایعات، آبکی بودن مدفوع را کاهش می‌دهد. این ترکیب ممکن است با جذب سایر داروها تداخل کرده و همچنین موجب بیوست شود.

■ **کاربرد بالینی:** داروهای ضداسهال در بیماران با اسهال خفیف تا متوسط حاد، کاربرد دارد.

■ **کنتراندیکاسیون:** تجویز داروهای ضداسهال در موارد زیر کنتراندیکه است:

- ۱- اسهال خونی
- ۲- تب بالا
- ۳- عوارض سیستمیک

■ **مثال:** کدامیک از داروهای وابسته به ضد دردهای اُپیوئیدی زیر به جهت عدم انتشار به CNS، یُوفوریا ایجاد نکرده و مورد سوءمصرف قرار نمی‌گیرد؟

(پرانترنی اسفند ۹۳ - قطب ۲ کشوری [دانشگاه تبریز])

- | | |
|-------------------|--------------|
| (الف) دیفنوکسیلات | (ب) فنتانیل |
| (ج) متادون | (د) لوپرامید |

الف ب ج د

■ **متوکلوپرامید و دمپریدون**
● **مکانیسم عمل:** این داروها آنتاگونیست رسپتور D2 دوپامین بوده و حرکات دستگاه گوارش را تحریک می‌کنند.

● کاربرد بالینی

- ۱- تحریک دستگاه گوارش فوقانی
- ۲- جلوگیری از استفراغ پس از بیهوشی و شیمی درمانی

● عوارض جانبی

۱- مصرف مزمن متوکلوپرامید می‌تواند موجب علائم پارکینسونیسم و سایر عوارض اکستراپیرامیدال و هیپرپرولاکتینمی شود.
۲- دمپریدون از سد خونی - مغزی عبور نکرده و عوارض CNS کمتری دارد.
■ **اریترومایسین:** یک آنتی‌بیوتیک ماکرولیدی بوده که با تحریک رسپتورهای موتیلین، حرکات روده را بهبود بخشیده و در برخی مبتلایان به گاستروپارزی مفید است.

■ **مثال:** مکانیسم اثر اصلی دومپریدون در افزایش حرکات دستگاه گوارش کدام است؟ (پرانترنی شهریور ۹۸ - قطب ۳ کشوری [دانشگاه همدان و کرمانشاه])

- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| (الف) مهار سیستم کلینژیک | (ب) مهار گیرنده‌های 5HT4 |
| (ج) مهار گیرنده‌های 5HT3 | (د) مهار گیرنده‌های D2 |

الف ب ج د

■ **مثال:** کدامیک از داروهای ضدتهوع، اثرات پروکینتیک هم دارد؟ (دستیاری - اردیبهشت ۱۴۰۱)

- | | |
|------------------|--------------------|
| (الف) پرومتازین | (ب) اُوندانسترون |
| (ج) متوکلوپرامید | (د) دیمین هیدرینات |

الف ب ج د



مُسهل‌ها (ملین‌ها)

■ **مکانیسم عمل:** داروهای مُسهل یا ملین با مکانیسم‌های مختلفی حرکات روده را افزایش می‌دهند (جدول ۳۰-۱):

- ۱- اثرات تحریکی بر روی دیواره روده
- ۲- حجیم کردن مدفوع (Bulk-forming) که موجب انقباض رفلکسی روده می‌شود.
- ۳- نرم کردن مدفوع سفت
- ۴- اثر لوبریکان که عبور مدفوع از رکتوم را تسهیل می‌کند.

■ **مثال:** لویی پروستون (Lubiprostone) جزو کدام دسته از مُسهل‌های زیر است؟ (پرانترنی شهریور ۹۷ - قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])

- | | |
|---------------------------|--------------------------|
| (الف) نرم‌کننده‌های مدفوع | (ب) اُسموتیک |
| (ج) محرک | (د) فعال‌کننده کانال کلر |

الف ب ج د

■ **مثال:** کدامیک از داروهای زیر در گروه ملین‌های حجم‌افزا (Bulk-forming) قرار می‌گیرد؟ (PHD فارماکولوژی)

- | | |
|-----------------|--------------|
| (الف) روغن کرچک | (ب) پسیلیوم |
| (ج) گلیسرین | (د) لاکتولوز |

الف ب ج د

□ **آلوسترون:** آلوسترون یک آنتاگونیست قوی 5HT₃ است. برای درمان زنان مبتلا به IBS شدید همراه با اسهال به کار می‌رود. دو عارضه جانبی این دارو عبارتند از:

- ۱- یبوست (حتی یبوست شدیدی که نیاز به بستری در بیمارستان دارد).
- ۲- کولیت ایسکمیک اگر چه عارضه نادری بوده ولی به همین علت مصرف این دارو محدود شده است.

□ **لویی پروستون:** یک ملین بوده که با فعال کردن کانال‌های کلر نوع ۲ در روده کوچک عمل می‌کند. لویی پروستون برای درمان زنان مبتلا به IBS با یبوست شدید تأیید شده است.

□ **لینا کلوتید:** این دارو با اتصال به گوانیل سیکلاز - C در سطح اپی تلیال لومن روده موجب افزایش داخل و خارج سلولی cGMP می‌شود. افزایش cGMP موجب فعال شدن کانال‌های کلر نوع ۲ می‌شود. لینا کلوتید نیز با اثر غیرمستقیم بر روی کانال‌های کلر نوع ۲ در درمان IBS با یبوست شدید به کار برده می‌شود.

□ **مثال** خانم ۳۳ ساله‌ای مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر با علامت غالب یبوست است. کدامیک از داروهای زیر برای این بیمار مناسب‌تر است؟ (پراگرنی اسفند ۹۴ - قطب ۳ کشوری [دانشگاه کرمانشاه و همدان])

- (الف) لویی پروستون (ب) هیوسامین
(ج) دی سیکلومین (د) آلوسترون

الف ب ج د

دارو درمانی بیماری‌های التهابی روده

□ **آمینوسالسیلات‌ها:** این داروها حاوی ۵-آمینوسالسیلیک اسید (5-ASA) بوده و جهت درمان موضعی IBS به کار برده می‌شوند.

● مکانیسم عمل

- ۱- مهار تولید پروستاگلاندین‌ها و لکوترین‌های التهابی
- ۲- تداخل در تولید سیتوکین‌های التهابی است.

● انواع

- ۱- **مسالامین:** این دارو در روده کوچک سریعاً جذب می‌شود در حالی که جذب آن در روده بزرگ بسیار کم است.
- ۲- **پنتاسا، آساکول و لیالدا:** فراورده‌های پوشش‌دار 5-ASA بوده که 5-ASA را به مناطق مختلف روده بزرگ و کوچک می‌رسانند.
- ۳- **بالسالازید، اولسالازین و سولفاسالازین:** این گروه حاوی 5-ASA که با پیوند آزو (N=N) به یک مولکول دیگر 5-ASA یا سولفاپیریدین متصل شده است. بوده، که نسبت به سایر داروهای 5-ASA بیشترین عوارض جانبی را دارد. عوارض جانبی سولفاسالازین به علت جذب سیستمیک سولفاپیریدین است. این عوارض وابسته به دوز بوده و شامل تهوع، اختلالات گوارشی، سردرد، آرتراژی، میالژی، سرکوب مغز استخوان، Malaise و واکنش‌های افزایش حساسیتی شدید است. آمینوسالسیلات‌هایی که حاوی سولفاپیریدین نیستند، بهتر تحمل می‌شوند.

□ **سایر داروها:** داروهایی دیگری که در درمان IBD به کار برده می‌شوند، عبارتند از:

- ۱- آنتی بیوتیک‌ها

داروهای ضد استفراغ

□ انواع

- ۱- **آنتاگونیست‌های رسپتور D₂ دوپامین:** متوکلوپرامید
- ۲- **داروهای بلوک‌کننده فعالیت هیستامین H₁:** دیفن هیدرامین و فنوتیازین‌ها
- ۳- **داروهای آنتی موسکارینی:** اسکوپولامین
- ۴- **کورتیکواستروئیدها:** دکزامتازون
- ۵- **آگونیست‌های رسپتور کانابینوئید:** درونابینول و نابیلون
- ۶- **آنتاگونیست‌های 5HT₃:** آنتاگونیست‌های 5HT₃ مانند آوندانسترون، گرانی سترون، دولاسترون و پالونوسترون به ویژه جهت جلوگیری از تهوع و استفراغ بعد از بی‌هوشی عمومی و در بیمارانی که شیمی درمانی می‌شوند، به کار می‌روند.
- ۷- **آنتاگونیست‌های رسپتور نوروکینین ۱ (NK1):** رسپتور نوروکینین ۱ (NK1) در ناحیه Postrema در CNS قرار داشته و توسط ماده P و سایر تاکیکین‌ها فعال می‌شود. آپریتانت، نتوپیتانت و رولاپیتانت در این گروه قرار دارند. آپریتانت در ترکیب با سایر داروهای ضد استفراغ جهت پیشگیری از تهوع و استفراغ بعد از شیمی درمانی تأیید شده است. آپریتانت موجب خستگی، سرگیجه و اسهال می‌شود؛ همچنین چون سوبسترا و مهارکننده CYP3A4 است با بسیاری از داروها تداخل دارد.

□ **مثال** کدامیک از داروهای زیر به عنوان انتخاب اول در پیشگیری از تهوع ناشی از تجویز داروهای ضد سرطان توصیه می‌شود؟

(پراگرنی اسفند ۹۳ - قطب ۴ کشوری [دانشگاه اهواز])

- (الف) آندانسترون (ب) دکزامتازون
(ج) متوکلوپرامید (د) دیمن هیدرانات

الف ب ج د

□ **مثال** کدامیک از دسته دارویی زیر در درمان تهوع و استفراغ شیمی درمانی از طریق مهار اثر ماده P اثر می‌کند؟ (پراگرنی میان دوره - دی ۹۹)

- (الف) آگونیست‌های گیرنده Neurokinin1 (NK1)
(ب) آنتاگونیست‌های گیرنده Neurokinin1 (NK1)
(ج) آگونیست‌های گیرنده 5-HT₃
(د) آنتاگونیست‌های گیرنده 5-HT₃

الف ب ج د

داروهای مؤثر در سندرم روده تحریک پذیر (IBS)

□ **سندرم روده تحریک پذیر (IBS):** سندرم روده تحریک پذیر (IBS) با دوره‌های عودکننده ناراحتی‌های شکمی (درد، نفخ، اتساع شکم یا کرامپ) به همراه اسهال یا یبوست (یا هر دو) تظاهر می‌یابد.

□ **استراتژی درمان دارویی:** استراتژی درمان دارویی به علائم بیمار بستگی دارد.

□ **دی سیکلومین و هیوسامین:** داروهای آنتی کلینرژیک هستند که به عنوان داروهای ضداسپاسم جهت درد شکم به کار برده می‌شوند، اگر چه مؤثر بودن آنها ثابت نگردیده است.

PLUS

Next Level

یادم باشد که

GUIDELINE & BOOK REVIEW

- ۱- درمان درازمدت با داروهای مهارکننده پمپ پروتون (PPI) موجب هیپرگاسترینمی می شود.
- ۲- مهارکننده های پمپ پروتون (PPI) ممکن است فراهمی زیستی خوراکی ویتامین B12، دیگوسین و کتوکنازول را کاهش دهند.
- ۳- بیسموت موجب تغییر رنگ سیاه مدفوع می شود.
- ۴- رژیم درمانی انتخابی برای ریشه کنی H. Pylori شامل موارد زیر است:
 - الف) PPI
 - ب) کلاریترومایسین
 - ج) آموکسی سیلین (یا مترونیدازول در صورت آلرژی به پنی سیلین)
 - د) متوکلوپرامید و دمپریدون، آنتاگونیست رسپتور D2 دوپامین بوده و حرکات دستگاه گوارش را تحریک می کنند.
 - هـ) تجویز داروهای ضد اسهال در موارد زیر کنترااندیکه است:
 - الف) اسهال خونی
 - ب) تب بالا
 - ج) عوارض سیستمیک
 - ۷- آپریپیتانت، آنتاگونیست رسپتور نوروکینین ۱ (ND1) بوده و جهت پیشگیری از تهوع و استفراغ بعد از شیمی درمانی به کار برده می شود.
 - ۸- دو دارویی که با فعال کردن کانال های کلر نوع ۲ در درمان بیبوست ناشی از IBS به کار برده می شوند، عبارتند از:
 - الف) لوبی پروستون
 - ب) لیناگلوتید
 - ۹- مهم ترین عارضه جانبی Natalizumab، لکواسفالوپاتی مولتی فوکال پیشرونده (PML) است.
 - ۱۰- در بیمارانی که وراپامیل مصرف می کنند، بهترین ملین هیدروکسید منیزیم است.
 - ۱۱- مسالامین به علت اثر ضد التهابی موضعی در IBD به کار برده می شود.
 - ۱۲- آلواسترون یک آنتاگونیست رسپتور 5-HT3 بوده که در زنان مبتلا به IBS که اسهال دارند، مصرف می گردد.
 - ۱۳- دیفنوکسیلات و لوپرامید، آنالوگ های آپیوئیدی بوده و در درمان اسهال به کار برده می شوند.
 - ۱۴- کلاریترومایسین یک آنتی بیوتیک ماکرولیدی بوده که در رژیم های آنتی بیوتیکی برای H. Pylori به کار می رود. آنتی بیوتیک های دیگری که برای ریشه کنی H. Pylori استفاده می شوند، عبارتند از: آموکسی سیلین، تتراسیکلین، مترونیدازول. بیسموت هم عملکرد ضد H. Pylori دارد.
 - ۱۵- آوانداسترون که یک آنتاگونیست رسپتور 5-HT3 است، در پیشگیری و درمان استفراغ ناشی از شیمی درمانی استفاده می شود.
 - ۱۶- استئاتوره به علت کاهش جذب چربی رخ می دهد و در اثر ترشح ناکافی لیپاز پانکراس می باشد و برای درمان آن می توان از داروی پانکرلیپاز استفاده کرد.
 - ۱۷- سوکرالفات یک مولکول کوچک بوده که در اسید معده پلیمریزه شده و بستر زخم را می پوشاند و لذا سرعت التیام زخم را بالا برده و علائم را کم می کند.

۲- گلوکوکورتیکوئیدها (بودزونید)

۳- آنتی متابولیت های سرکوب کننده ایمنی: آزاتیوپرین، ۶- مرکاپتوپورین (6MP) و متوترکسات

۴- داروهای ضد TNF: Infliximab، آدالیموماب و گولی موماب

۵- آنتی بادی های منوکلونال

الف) Natalizumab: با مهار اینتگرین ها در لکوسیت ها عمل می کنند. به دلیل عارضه لکواسفالوپاتی مولتی فوکال پیشرونده (PML)، این دارو فقط در مبتلایان به کرون شدید و مقاوم به کار برده می شود.

ب) Vedolizumab: مشابه ناتالیزوماب بوده ولیکن بر علیه اینتگرین به صورت متفاوتی عمل می کند. ریسک PML با این دارو بسیار پائین بوده و به همین علت جایگزین ناتالیزوماب شده است. از این دارو به عنوان خط دوم درمان IBD در بیمارانی که داروهای Anti-TNF را تحمل نمی کنند یا به آن پاسخ نمی دهند، استفاده می شود.

مثال: کدامیک از داروهای زیر در کولیت اولسرو تجویز می شود؟

(برائتونی شهرریور ۹۴ - قطب ۲ کشوری [دانشگاه تبریز])

ب) متوکلوپرامید

الف) سولفادiazین

د) دمکلوسیکلین

ج) سولفاسالازین

الف) ب) ج) د)

داروهای جایگزین آنزیم پانکراس

استئاتوره: به علت ترشح ناکافی لیپاز پانکراس، بازجذب چربی کاهش و دفع آن افزایش می یابد و استئاتوره رخ می دهد.

● درمان: برای درمان استئاتوره می توان از لیپاز خوراکی پانکراس که از خوک تهیه می شود (پانکرلیپاز یا پانکراتین)، استفاده کرد.

! توجه: لیپاز پانکراس در pH کمتر از ۴، غیرفعال شده، لذا باید همراه با آنتی اسیدها یا داروهای کاهنده اسید و یا به صورت کپسول با پوشش روده ای استفاده شود.

داروهای مهارکننده تشکیل سنگ صفراوی

اورسودیول: تشکیل سنگ های کلسترولی کیسه صفرا را می توان با تجویز اورسودیول (مشتق از اسید صفراوی) کاهش داد. اورسودیول با کاهش ترشح کبدی کلسترول موجب کاهش کلسترول صفرا می شود.

! توجه: عوارض ناشی از این دارو ناشایع است.

داروهای مؤثر در درمان خونریزی واریسی

داروهایی که فشار پورت را کاهش می دهند، جهت درمان خونریزی حاد واریسی به کار برده می شوند:

۱- آکتروتااید: یک آنالوگ سوماتواستاتین بوده که با مکانیسم نامشخص عمل می کند.

۲- بتابلوکرها: بتابلوکرها مثل پروپرانولول نیز در درمان خونریزی واریسی مؤثر هستند.



درصد سؤالات فصل ۳۱ در ۲۰ سال اخیر: ۱/۲۳٪

مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده اند (به ترتیب):

۱- ملاتونین، ۲- کوآنزیم Q10

اثرات و کاربردها

۱- درمان اختلالات تنفسی (برونشیت و آسم)

۲- محرک ضعیف CNS

۳- درمان علائم سرماخوردگی و آنفلوانزا، دیورز و درد استخوان و مفاصل

(در طب چینی)

توجه! آلکالوئیدهای افدرین برای کاهش وزن و بهبود عملکرد ورزشکاران مورد توجه قرار گرفته اند، اگر چه مصرف آلکالوئیدهای افدرین به علت عوارض قلبی - عروقی ممنوع است.

عوارض: عوارض جانبی ناشی از افدرین بوده و شامل سرگیجه، بی خوابی، بی اشتها، فلشینگ، تپش قلب، تاکی کاردی و احتباس ادراری است.

توکسیسیته: در دوزهای بالا، افدرا موجب افزایش شدید فشارخون، آریتمی های قلبی و سایکوز می شود.

کنتراندیکاسیون ها: کنتراندیکاسیون های افدرا مشابه افدرین و شامل موارد زیر است: اختلالات اضطرابی، پرخوری عصبی (بولیمیا)، آریتمی های قلبی، دیابت، نارسایی قلبی، هیپرتانسیون، گلوکوم، هیپرتیروئیدی و حاملگی **توجه!** در صورت مسمومیت با افدرا، اسید کردن ادرار موجب افزایش دفع کلیوی است.

داروهای گیاهی

اکیناسه (Echinacea)

اثرات: در مطالعات آزمایشگاهی، تولید سیتوکین ها را افزایش داده و خاصیت ضدالتهابی دارد.

کاربردهای بالینی

۱- درمان سرماخوردگی در مراحل اولیه بیماری

۲- پیشگیری خفیف (حدود ۱۰٪) از سرماخوردگی

عوارض: طعم ناخوشایند، عوارض گوارشی، سرگیجه و سردرد از عوارض اکیناسه هستند.

مصرف با احتیاط: در بیماران مبتلایان نقص ایمنی مثل ایدز، میلوم مولتیپل و آرتریت روماتوئید، اکیناسه باید با احتیاط مصرف شود.

تداخلات دارویی: هر چند برخی ترکیبات اکیناسه حاوی مقادیر زیادی الکل بوده، اما تداخلات دارویی مشاهده نشده است.

مثال کدامیک از موارد زیر در آزمایشگاه عملکرد ایمنی را بالا برده و علائم سرماخوردگی را کاهش می دهد؟
(پره تست کاتزونگ - ترور)

Ginkgo (ب)

Echinacea (الف)

Milk Thistle (د)

Garlic (ج)

الف ب ج د

سیر (Garlic)

سیر (Allium Sativum) آلیسین تولید می کند. آلیسین عامل بوی سیر است.

اثرات: آلیسین دارای اثرات زیر است:

۱- مهار HMG - CoA ردوکتاز و ACE

۲- مهار تجمع پلاکتی

۳- افزایش اکسید نیتریک

۴- اثرات فیبرینولیتیک

۵- اثرات آنتی بیوتیکی

۶- کاهش فعال سازی کارسینوژن ها

افدرا (Ma Huang)

ماده شیمیایی اصلی این گیاه، افدرین و سودوافدرین است. سودوافدرین به عنوان داروی ضداحتقان به صورت OTC در دسترس است، در حالی که مکمل های آلکالوئید افدرین به علت عوارض قلبی - عروقی ممنوع گردیده اند. **فارماکولوژی:** فرآورده های افدرا اثری شبیه به افدرین و سودوافدرین داشته، یعنی نوراپی نفرین از پایانه های عصبی سمپاتیک آزاد می گردد.



گیاه خار مریم (Milk Thistle)

اثرات

- ۱- کاهش پُر اکسیداسیون چربی
 - ۲- از بین بردن رادیکال‌های آزاد
 - ۳- افزایش سوپراکسیداز دیسموتاز
 - ۴- مهار تولید لکوترین‌ها
 - ۵- افزایش فعالیت RNA پلی‌مراز هیپاتوسیت‌ها
 - ۶- محافظت در برابر آسیب کبدی ناشی از الکل، استامینوفن و قارچ آمانیتا
- **کاربرد بالینی:** ترکیب تجاری این گیاه به نام Silybin به عنوان آنتی‌دوت مسمومیت با قارچ آمانیتا فالدوس به کار برده می‌شود.
- **عوارض:** مدفوع باقوام شل (Loose stool)



St. John's wort (علف چای)

حاوی مواد مؤثر هیپرسیکین هیپرفورین است.

اثرات

- ۱- کاهش باز جذب سروتونین، آدرنژیک و دوپامین
 - ۲- مصرف طولانی‌مدت آن موجب Downregulation آدرنورسپتورها و Upregulation رسپتورهای 5-HT می‌شود.
 - ۳- اثر ضدافسردگی در افسردگی‌های خفیف تا متوسط
 - ۴- هیپرسیکین بعد از فعال شدن با نور ممکن است اثر ضدویروسی و ضدسرطان داشته باشد.
- **عوارض جانبی:** عوارض جانبی خفیف گوارشی و حساسیت به نور گزارش شده است.

کنتراندیکاسیون‌ها

- ۱- بیماران تحت درمان با داروهای MAO و SSRI
 - ۲- بیماران با سابقه اختلالات دوقطبی
 - ۳- بیماران با سابقه اختلالات سایکوتیک
- **تداخلات دارویی:** محتویات این گیاه ایزومرهای سیتوکروم P450 و ناقل P- گلیکوپروتئین را القاء کرده و اثرات OCP، سیکلوسپورین، دیگوکسین، مهارکننده‌های پروتئاز HIV و وارفارین را کاهش می‌دهند.



Saw Palmetto

اثرات

- ۱- مهارکننده ۵-ردوکتاز هستند.
- ۲- آنتاگونیست رسپتورهای آندروژن هستند.
- ۳- این گیاه در مبتلایان به BPH ممکن است عملکرد دستگاه ادراری و جریان ادرار را بهبود بخشد.
- ۴- گیاه Saw Palmetto اثری بر روی PSA ندارد.

■ **عوارض:** درد شکمی همراه با دیسترس گوارشی، کاهش میل جنسی، سردرد و هیپرتانسیون در کمتر از ۳٪ بیماران گزارش شده است.

■ **مثال** یک مرد ۶۷ ساله به علت مشکل در شروع ادرار و احساس فوریت مراجعه کرده است. در معاینات، تشخیص BPH تأیید گردیده است. بیمار ترجیح می‌دهد که از داروهای شیمیایی و صنعتی استفاده نکند. داروی گیاهی که می‌توان

۷- کاهش کلسترول (در مقایسه با دارونما)

۸- کاهش تجمع پلاک‌های آتروسکلروزی در بیماران با بیماری کرونری

پیشرفته

■ **توجه** طبق نتایج یک مطالعه در افراد با افزایش متوسط LDL، سیر تأثیری در کاهش LDL نداشته است.

■ **توجه** اثرات سیر بر روی مرگ و میر، سکنه مغزی و MI مطالعه نشده است.

■ **عوارض:** تهوع، هیپوتانسیون و واکنش‌های آلرژیک ممکن است رخ دهد.

■ **تداخلات دارویی:** به علت اثرات ضد پلاکت، در افرادی که داروهای ضدپلاکتی مصرف می‌کنند باید با احتیاط استفاده شود.



جینگو (Ginkgo)

از برگ گیاه "Ginkgo bibola" تولید می‌شود.

- ۱- در مطالعات آزمایشگاهی، جینگو آنتی‌اکسیدان، جاذب رادیکال‌های آزاد و افزایش‌دهنده اکسید نیتریک است.
 - ۲- در مطالعات حیوانی دارای اثرات زیر بوده است:
- الف) کاهش‌دهنده ویسکوزیته (غلظت) خون
- ب) تغییر در نوروترانسمیترهای CNS از جمله سروتونین، نوراپی‌نفرین، استیل‌کولین و دوپامین
- **کاربردهای بالینی**
- ۱- درمان لنگش متناوب
 - ۲- درمان پیشگیرانه در کاهش مارکرهای استرس اکسیداتیو مرتبط با جراحی بای‌پس کرونری
 - ۳- درمان اختلالات شناختی و دمانس (در پیشگیری از دمانس مؤثر نبوده است).

■ **عوارض:** عوارض گوارشی، اضطراب، بی‌خوابی و سردرد

■ **موارد منع و احتیاط در مصرف**

- ۱- به علت خواص ضدپلاکتی، در بیماران تحت درمان با داروهای ضدپلاکت و آنتی‌کوآگولان باید با احتیاط استفاده شود.
- ۲- جینگو، تشنج‌زا بوده، لذا در بیماران با سابقه تشنج کنتراندیکه است.



جینسنگ (Ginseng)

کاربردهای بالینی

- ۱- بهبود عملکرد جسمی و روحی
- ۲- پیشگیری از سرماخوردگی
- ۳- کاهش قندخون پس از غذا
- ۴- پیشگیری از سرطان و بهبود خستگی ناشی از سرطان

عوارض

- **عوارض استروژنی:** درد پستان و خونریزی از واژن
- **عوارض در دوزهای بالا (بیشتر از ۳g در روز):** بی‌خوابی، عصبانیت و

هیپرتانسیون

■ **موارد منع و احتیاط در مصرف:** جینسنگ در بیماران تحت درمان با داروهای آنتی‌کوآگولان، ضد فشارخون، کاهنده قندخون و داروهای روانپزشکی باید با احتیاط مصرف شود.

جدول ۱-۳۱. کاربردهای داروهای گیاهی و مکمل‌های غذایی

نام دارو	کاربرد
Echinacea □	کاهش مدت و شدت علائم سرماخوردگی
Ephedra (ma huang) □	درمان بیماری‌های ریوی مثل برونشیت و آسم، تحریک‌کننده CNS (FDA استفاده به عنوان مکمل را ممنوع کرده است).
Garlic (سیر) □	کاهش کلسترول و آترواسکلروز
Ginkgo □	در درمان لنگش متناوب، نارسایی مغزی و دمانس به کار برده می‌شود.
Ginseng □	بهبود کارایی فیزیکی و ذهنی (منتال)
Milk thistle □	محدود کردن آسیب کبدی، آنتی دوت مسمومیت با قارچ آمانیتا
Saw palmetto □	بهبود علائم BPH
St. John's wort □	درمان افسردگی خفیف تا متوسط
Coenzyme Q10 □	بهبود بیماری‌های ایسکمیک قلب و بیماری پارکینسون
Glucosamine □	کاهش درد استئوآرتریت (فورمولاسیون سولفات)
Melatonin □	کاهش علائم Jet lag و بهبود خواب

□ **تداخلات دارویی:** در صورت مصرف همزمان گلوکزآمین با وارفارین، ممکن است INR افزایش یابد.

□ **مثال** کدامیک از موارد زیر جهت درمان استئوآرتریت به کار برده شده و در ترکیب گلوکزآمینوگلیکان غضروف ممکن است نقش داشته باشند؟
(پره‌تست کاتزونگ - ترور)

الف) Melatonin
ج) Coenzyme Q10
ب) Glucosamine
د) Nicotinic acid

الف) ب) ج) د)

ملاتونین

ملاتونین یک مشتق سروتونین بوده که چرخه خواب و بیداری را تنظیم می‌کند و همزمان با تاریکی (از ساعت ۹ شب تا ۴ صبح) ترشح می‌شود.

□ کاربردهای بالینی

۱- ملاتونین جهت پیشگیری از اختلالات خواب در مسافرت‌های طولانی (Jet lag) و همچنین درمان بی‌خوابی به کار برده می‌شود. در مبتلایان به اختلالات خواب، ملاتونین، شروع، مدت و کیفیت خواب را بهتر می‌کند.

۲- راملتئون و تاسیملتئون آگونیست رسپتور ملاتونین هستند که برای درمان اختلالات خواب توسط FDA تأیید شده‌اند.

۳- سایر اثرات احتمالی ملاتونین، عبارتند از:

- جلوگیری از حاملگی
- کاهش فرآیند پیری

برای رفع علائم ادراری ناشی از BPH استفاده نمود، کدامیک از موارد زیر است؟
(پره‌تست کاتزونگ - ترور)

الف) Echinacea
ج) Milk Thistle
ب) Ginseng
د) Saw Palmetto

الف) ب) ج) د)

مکمل‌های غذایی

کوآنزیم Q10

یک آنتی‌اکسیدان بوده که به عنوان یک کوفاکتور در چرخه انتقال الکترون از میتوکندری عمل می‌کند.

□ کاربردها

- ۱- فشارخون سیستولیک و دیاستولیک را به میزان کمی کاهش می‌دهد.
- ۲- در درمان بیماری عروق کرونر و آنژین پایدار مزمن به کار می‌رود.
- ۳- در درمان نارسایی قلب مؤثر نیست.
- ۴- موجب کاهش درد عضلانی در میوپاتی ناشی از استاتین‌ها می‌شود.
- ۵- در درمان پارکینسون به کار برده می‌شود.

□ **عوارض جانبی:** اختلالات گوارشی مهمترین عارضه جانبی کوآنزیم Q10 است، عوارض نادر کوآنزیم Q10 شامل راش، ترومبوسیتوپنی، تحریک پذیری، سرگیجه و سردرد هستند. به علت شباهت به ویتامین K، اثرات وارفارین را کم می‌کند.

□ **مثال** آقای ۴۵ ساله در حال درمان با آتورواستاتین است. او علاقه شدیدی به وزنه‌برداری دارد ولی با علم به عوارض دارویی که مصرف می‌کند، نگران احتمال بالای وقوع میوپاتی است. از شما در مورد وجود دارویی که بتواند از این عارضه پیشگیری کند، می‌پرسد؛ شما می‌گوئید آنتی‌اکسیدانی در بازار وجود دارد که در مطالعات بالینی درد حاصل از میوپاتی ناشی از استاتین‌ها را کاهش داده است. این مکمل کدام است؟

(پره‌تستی اسفند ۹۷ - قطب ۴ کشوری [دانشگاه اهواز])

الف) Coenzyme Q10
ج) Melatonin
ب) Glucosamine
د) Tyrosine

الف) ب) ج) د)

گلوکزآمین

گلوکزآمین پیش‌ساز قندهای حاوی نیتروژن از جمله گلیکوزآمین‌گلیکان‌ها بوده که بخش قابل توجهی از بافت همبند از جمله غضروف و مفاصل هستند. □ **کاربرد بالینی:** گلوکزآمین در درمان درد ناشی از استئوآرتریت به کار برده می‌شود.

□ عوارض

۱- گلوکزآمین گاهی موجب اسهال و تهوع می‌شود، اما به خوبی تحمل می‌شود.

۲- واکنش حساسیتی در افرادی که به صدف حساسیت دارند.

PLUS

Next Level

یادم باشد که

GUIDELINE & BOOK REVIEW

- ۱- اکیناسه در پیشگیری و درمان سرماخوردگی مؤثر است.
- ۲- آلکالوئیدهای افدرین برای کاهش وزن و بهبود عملکرد ورزشکاران مورد توجه قرار گرفته‌اند، اگرچه مصرف آلکالوئیدهای افدرین به علت عوارض قلبی - عروقی ممنوع است.
- ۳- Milk Thistle به عنوان آنتی دوت مسمومیت با قارچ آمانیتا فالیدوس به کار برده می‌شود.
- ۴- St. John's Wort موجب کاهش بازجذب سروتونین می‌شود، لذا شبیه به داروهای SSRI عمل می‌کند و برای درمان افسردگی خفیف تا متوسط استفاده می‌شود.
- ۵- St. John's Wort اثرات OCP، سیکلوسپورین، دیگوکسین، مهارکننده‌های پروتئاز HIV و وارفارین را کاهش می‌دهد.
- ۶- Saw Palmetto در بهبود علائم ناشی از BPH مؤثر است.
- ۷- کوآنزیم Q10 دارای اثرات مفید زیر است:
(الف) کاهش درد عضلانی در میوپاتی ناشی از استاتین‌ها
(ب) درمان پارکینسون
(ج) کاهش فشارخون سیستمیک و دیاستولیک به میزان کم
(د) بهبود بیماری‌های ایسکمیک قلب
- ۸- گلوکز آمین در درمان درد ناشی از استئوآرتریت به کار برده می‌شود.
- ۹- سیر موجب کاهش کلسترول و آترواسکلروز می‌شود.
- ۱۰- Ginkgo جهت درمان لنگش متفاوت استفاده می‌شود.
- ۱۱- ملاتونین جهت پیشگیری از اختلالات خواب در مسافرت‌های طولانی (Jet lag) و همچنین درمان بی‌خوابی به کار برده می‌شود.

- درمان عفونت HIV، افسردگی و کانسر
- محافظت در مقابل استرس‌های اکسیداتیو
- کاهش اضطراب قبل و بعد از جراحی در بالغین

عوارض

- ۱- ملاتونین موجب سدیشن، سردرد و خواب‌آلودگی در طی روز می‌شود.
 - ۲- ملاتونین از افزایش LH در میانه سیکل قاعدگی جلوگیری می‌کند، لذا در زنان حامله یا کسانی که تمایل به بارداری دارند، نباید به کار برده شود.
 - ۳- چون ملاتونین میزان پرولاکتین را کاهش می‌دهد، نباید در زنان شیرده مصرف شود.
 - ۴- مصرف طولانی ملاتونین در مردان، کیفیت اسپرم را کم می‌کند.
 - ۵- ملاتونین بر روی فشارخون مؤثر بوده، لذا در بیمارانی که داروهای ضد فشارخون مصرف می‌کنند، باید فشارخون مانیتور شود.
- تداخلات دارویی: ملاتونین به وسیله سیتوکروم P450 متابولیزه شده و ممکن است موجب تداخلات دارویی شود.

مثال خانم ۳۲ ساله به دلیل سفر به کشوری با اختلاف ساعت ۱۱ ساعته دچار اختلال سیکل خواب و بیداری گردیده است. تجویز یک مشتق سروتونین در رفع بی‌خوابی و عوارض Jet lag مؤثر بوده است. این ترکیب کدام است؟ (دستپاری - اسفند ۹۷)

Jinseng (ب)

Coenzyme Q10 (الف)

Jinko (د)

Melatonin (ج)

الف ب ج د

یادداشت:

راه‌های خرید مستقیم از مؤسسه فرهنگی انتشاراتی دکتر کامران احمدی



تهران، خیابان سهروردی شمالی بالاتر از چهار راه
مطهری کوچه تهمتن پلاک ۷، کد پستی: ۱۵۷۷۶۴۶۵۱۱

مراجعه مستقیم به مؤسسه

از طریق سایت مؤسسه به آدرس

www.kaci.ir

از طریق تماس تلفنی و سفارش تلفنی

۸۸۵ ۳۰ ۱۲۴ • ۸۸۵ ۴۳ ۶۳۸

۸۸۷ ۵۹ ۲۷۷ • ۸۸۷ ۵۴ ۳۱۹



در هر جای ایران که باشید در سریع‌ترین زمان ممکن درخواست شما به دستان خواهد رسید. با خرید مستقیم از مؤسسه از بیشترین میزان تخفیف بهره‌مند خواهید شد.



راه‌های خرید مستقیم از مؤسسه فرهنگی انتشاراتی دکتر کامران احمدی



از طریق سایت مؤسسه

www.kaci.ir



مراجعه مستقیم به مؤسسه

تهران، خیابان سهروردی شمالی
بالتر از چهارراه مطهری
کوچه تهمتن، پلاک ۷



از طریق سفارش تلفنی

۸۸۵ ۳۰ ۱۲۴ • ۸۸۵ ۴۳ ۶۳۸

۸۸۷ ۵۹ ۲۷۷ • ۸۸۷ ۵۴ ۳۱۹

✓ در هرکجای ایران که باشید، در سریعترین زمان ممکن سفارش شما به دستتان خواهد رسید.

✓ با خرید مستقیم از مؤسسه، بیشترین میزان تخفیف را بهره‌مند خواهید شد.